

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch)

Die Strömungsmechanik der Atemwege bei der obstruktiven Ventilationsstörung

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der venia legendi
an der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt
von
Dietrich Nolte
1970

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch)

Die Strömungsmechanik der Atemwege bei der obstruktiven Ventilationsstörung

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der *venia legendi*
an der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt
von
Dietrich Nolte

1970



Inhaltsverzeichnis

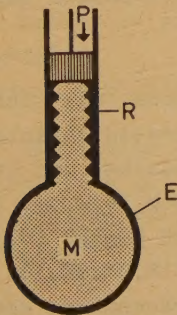
I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Methodik	4
1.	Ganzkörperplethysmographie	4
a)	Meßprinzip	4
b)	Zur Frage der Isothermie in der Lunge	8
c)	Einfluß des abdominalen Gasvolumens auf die plethysmographische Messung	10
2.	Messung des intrathorakalen Drucks	11
3.	Pneumotachographie	12
4.	Messung des funktionellen Residualvolumens mit der Fremdgasmethode	12
5.	Inhalations-Szintigraphie der Lungen	13
III.	Ergebnisse	14
1.	Bronchialer Strömungswiderstand der gesunden Lunge unter Ruhe-Atmung	14
a)	Altersabhängigkeit	15
b)	Abhängigkeit vom Körpergewicht	17
c)	Zusammenhang zwischen intrathorakalem Gas- volumen und bronchialen Strömungswiderstand	18
2.	Einfluß einer Widerstandserhöhung im Tracheo- bronchialbaum auf das Druckströmungsdiagramm	21
a)	Patienten mit Atemwegsobstruktion	21
b)	Lungengesunde im experimentellen pharma- kodynamischen Bronchospasmus	24
c)	Experimente mit einem Lungenmodell	26
3.	Untersuchungen zum Mechanismus des expiratorischen Tracheobronchialkollaps	31
a)	Forcierte Expiration bei normalem Bronchialwiderstand	31
b)	Verhalten des Intrathorakaldrucks unter Ruhe-Atmung bei Patienten mit Atemwegs- obstruktion und bei Lungengesunden im experimentellen Bronchospasmus	35
c)	Forcierte Expiration bei Kranken mit Atemwegsobstruktion	39
d)	Beeinflußbarkeit des expiratorischen Kippens im Druckströmungsdiagramm durch künstliche Atemmanöver	42

4. Air-trapping: Folge der Atemwegsobstruktion	45
a) Vergleich zwischen dem funktionellen Residualvolumen (FRV) und dem intrathorakalen Gasvolumen (IGV)	45
b) Nachweis des Air-trapping durch Radio-Isotopen- Szintigraphie	47
5. Abhängigkeit des intrathorakalen Gasvolumens vom Ausmaß der Atemwegsobstruktion	49
a) Patienten mit chronischer Obstruktion	49
b) Gesunde im experimentellen Bronchospasmus	51
c) Pharmakodynamische Bronchospasmolyse	55
IV. Diskussion	58
V. Zusammenfassung	77
Anhang	80
Literatur	I - IX

I. Einleitung und Fragestellung

Eine notwendige Voraussetzung für den Gasaustausch ist die ausreichende Ventilation der Alveolen - ein Vorgang, der elementaren Gesetzen der Mechanik gehorcht. Er läßt sich - wie jede andere Bewegung auch - mit der 3. Newtonschen Gleichung beschreiben, nach welcher zu jedem Zeitpunkt der Bewegung ein Gleichgewicht zwischen angreifenden und entgegengerichteten Kräften besteht. Abb. 1 zeigt grobschematisch die 4 beteiligten Komponenten, oben im zweidimensionalen Kraft-Weg-System, unten im dreidimensionalen Druck-Volumen-System: Die Kraft K hat die Masse M zu beschleunigen, den Reibungswiderstand R zu überwinden und die Stahlfeder E zu dehnen. Im dreidimensionalen System der Ventilation wird die Kraft K durch den transpulmonalen Druck P repräsentiert. Energiequelle für den Bewegungsvorgang ist die Atemmuskulatur. Sie muß während der Inspirationsphase im wesentlichen 3 gegengerichtete Kräfte überwinden:

1. die Gewebselastizität der Lungen ("Elastance"),
2. den Reibungswiderstand, welcher überwiegend aus dem Strömungswiderstand der Luftwege besteht ("Resistance"),
3. die bei Ruheatmung sehr geringe Trägheit der zu bewegendenden Atemluft ("Inertance").



Die Lungenelastizität dient inspiratorisch als Energiespeicher, welcher sich expiratorisch entleert und so den Vorgang der Ausatmung unter physiologischen Bedingungen ohne Muskelkraft ablaufen läßt. Die Elastance E ist eine zeitunabhängige (= statische) Meßgröße. Demgegenüber sind Resistance und Inertance zeitabhängige (= dynamische) Meßgrößen; je schneller die Atemluft strömt (dV/dt), bzw. je mehr sie beschleunigt wird (d^2V/dt^2), umso mehr Druck muß

Abb. 1: S. Text

zur Überwindung der Resistance (R) bzw. der Inertance (M) aufgebracht werden. Daraus ergibt sich als Bewegungsgleichung für den Vorgang der Ventilation (66):

$$\Delta P = E + R \cdot \frac{dV}{dt} + M \cdot \frac{d^2V}{dt^2}$$

Die folgenden Untersuchungen beschränken sich a l l e i n auf die Resistance. Sie ist von den erwähnten Komponenten der Bewegungsgleichung diejenige, welche die größte klinische und pathophysiologische Bedeutung besitzt. Der Begriff der obstruktiven Ventilationsstörung findet in dem Parameter "Resistance" am ehesten eine Objektivierung in Maß und Zahl.

Unter obstruktiver Ventilationsstörung (Synonym: Atemwegs-obstruktion) wird ganz allgemein eine anatomische Verkleinerung des Atemwegsquerschnitts verstanden, welche funktionell einen erhöhten Strömungswiderstand bedingt. Einer Atemwegsobstruktion können sehr unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen: Einengung der Lichtung durch Schleim, entzündlich -ödematöse Schleimhautschwellung der Bronchien, erhöhter Muskeltonus der Bronchiolen, Kompression der großen Luftwege von außen (z.B. durch eine Struma oder einen Mediastinaltumor), Aspiration von Fremdkörpern oder auch ein stenosierendes Bronchialcarcinom. Im Bereich der inneren Medizin fallen besonders zwei nosologischen Gruppen eine vorrangige Bedeutung zu:

1. der Bronchitis (vor allem der chronischen Emphysembronchitis),
2. dem Asthma bronchiale.

Leitsymptom am Krankenbett ist die Dyspnoe, die sich zwar beschreiben, aber immer noch nicht eindeutig definieren läßt. Ziel dieser Arbeit ist es, den Ursachen und dem Wesen der Dyspnoe näherzukommen, indem nach dem Beispiel der bereits vor einem halben Jahrhundert durch ROHRER (87) begonnenen und durch zahlreiche Autoren (18,91,30,105,73,37,106,57,80,98,68,44) fortgesetzten Untersuchungen die Analyse

der tracheobronchialen Strömungsmechanik in den Mittelpunkt gestellt wird.

Voraussetzung dafür war die Möglichkeit, den wichtigsten Parameter der Strömungsmechanik - die Resistance - direkt bestimmen zu können. 1964/65 wurden in Deutschland durch die Arbeitsgruppe um ULMER (97) mit einem selbstgebauten Ganzkörperplethysmographen erstmals Resistance-Messungen begonnen und auf breiter Ebene klinisch eingesetzt. Im Jahr darauf habe ich mich im Institut von ULMER eingehend mit den Möglichkeiten und Grenzen der Methode vertraut gemacht und in Modellversuchen nachweisen können, daß die theoretischen und technischen Voraussetzungen der Ganzkörperplethysmographie zuverlässige und reproduzierbare Resistance-Messungen erlauben. Damit war die methodische Grundlage für die folgende Fragestellung dieser Arbeit gegeben:

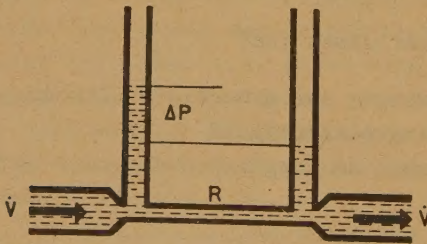
1. Wie verhält sich unter physiologischen Bedingungen die Strömungsmechanik der Lungen?
Wie hoch ist normalerweise der Widerstand im Tracheobronchialbaum?
Welche Faktoren beeinflussen ihn?
2. Worin besteht die Störung der bronchialen Strömungsmechanik bei der Atemwegsobstruktion?
Läßt sich diese Störung am Lungengesunden oder im Modellversuch nachahmen?
3. Wie kommt die vorwiegend expiratorische Dyspnoe zustande?
Wodurch läßt sie sich beeinflussen?
4. Wie wirkt sich die akute und die chronische Atemwegsobstruktion auf den dahinterliegenden Alveolarraum aus?
Besteht ein Zusammenhang zwischen Obstruktion und Emphysem?

II. Methodik

1. Ganzkörperplethysmographie

a) Meßprinzip (33,81,5,22,23,65,97,3,75,89,4,24)

Für den elektrischen Stromkreis ist der Ohmsche Widerstand definiert als Quotient aus Spannung und Stromstärke ($R = U/I$). Die bei der Atmung bewegten Gasmoleküle verhalten sich ähnlich wie die Elektronen: Vereinfacht man das sehr vielgliedrige System des Tracheobronchialbaums durch ein Röhrenmodell, so ist der Strömungswiderstand dieser Röhre als Quotient aus der Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Röhre und dem pro Zeiteinheit durchströmenden Volumen gegeben. Abb. 2 zeigt schematisch am Beispiel einer strömenden Flüssigkeit die Beziehungen zwischen den drei Größen Strömungswiderstand (R), Druck (ΔP) und Stromvolumen ($\dot{V}$).

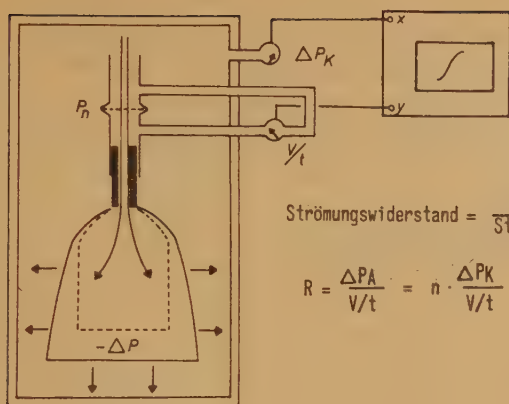


strömende Flüssigkeit

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$$

Abb. 2:
Erklärung s. Text

Während die Messung der Atemstromstärke oder des "Flow" ($\dot{V}$, dV/dt , V/t) keine methodischen Schwierigkeiten bereitet, ist die Bestimmung der Druckdifferenz ΔP mit einfachen Methoden nicht möglich. Sie erfordert die Notwendigkeit, den in den Alveolen herrschenden Druck (Alveolardruck) mes-



$$\text{Strömungswiderstand} = \frac{\text{Druck}}{\text{Strömung}}$$

$$R = \frac{\Delta P_A}{V/t} = n \cdot \frac{\Delta P_K}{V/t}$$

Abb. 3:

Prinzip der
plethysmogra-
phischen
Resistance-
Messung

sen zu können. Dieser für die Bestimmung der Resistance entscheidende Parameter wird mit Hilfe einer Plethysmographenkammer indirekt ermittelt. Das Meßprinzip wurde durch GAD (33) und durch PFLÜGER (81) vor fast 90 Jahren in Deutschland entwickelt, aber erst 1956 durch DUBOIS et al. (22,23) in Amerika verwirklicht.

Der Proband sitzt in einer luftdicht abgeschlossenen Kammer. Er atmet aus einem Plastikbeutel angewärmte und angefeuchtete Luft (BTPS-Bedingungen). In Abb. 3 ist vereinfacht dargestellt, daß durch die Atemmuskulatur in den Alveolen ein negativer Druck $-\Delta P$ erzeugt werden muß, damit Luft aus der Kammer in die Lungen strömen kann. Dabei wird die Luft in den Alveolen "gedehnt", und die Lungen nehmen einen etwas größeren Raum in der Kammer ein als vorher: Die Kammerluft wird gegensinnig leicht komprimiert; der Kammerdruck steigt um den Betrag ΔP_K an. Dieser Wert liegt beim Gesunden in der Größenordnung von 1/100 mm Hg, erfordert daher ein sehr empfindliches Elektromanometer. Durch einen Koordinatenschreiber können Atemstromstärke (V/t) und Kammerdruck (ΔP_K)

während eines oder mehrerer Atemzyklen synchron gegeneinander registriert werden. Das auf diese Weise gewonnene Druckströmungsdiagramm erlaubt aber für sich allein noch keine endgültige Aussage über die Höhe des bronchialen Widerstandes, da es statt des Alveolardrucks sein "Negativ" - den Kammerdruck - enthält. Zur Ermittlung des Resistance-Wertes muß bekannt sein, welcher Alveolardruck (ΔP_A) einer korrespondierenden Kammerdruckänderung (ΔP_K) entspricht. Das bedeutet: Es muß die Beziehung $\Delta P_A : \Delta P_K$ ermittelt werden. Dafür sind Meßbedingungen erforderlich, die diese beiden Größen zu gleicher Zeit gegeneinander registrieren lassen. Das ist dann möglich, wenn man ein Ventil vor der Mundöffnung des Probanden verschließt ("shutter") und damit "statische" Meßbedingungen schafft: Es besteht jetzt keine Strömung und daher auch keine Druckdifferenz mehr zwischen Alveolen und Mundöffnung; der am Mund gemessene Druck wird repräsentativ für den Alveolardruck (s. Abb. 4). Führt der Proband unter diesen Bedingungen rasche atemähnliche Bewegungen ("Hecheln") aus, so fällt bei Dehnung des Thorax (Inspirationsbewegung) der Alveolardruck (= Munddruck) um einen geringen Betrag ab, während der Druck in der Kammer entsprechend zunimmt. Registriert man die beiden Größen ΔP_A und ΔP_K gegeneinander, so erhält man die sog. Verschußdruck-Gerade, deren Steigung

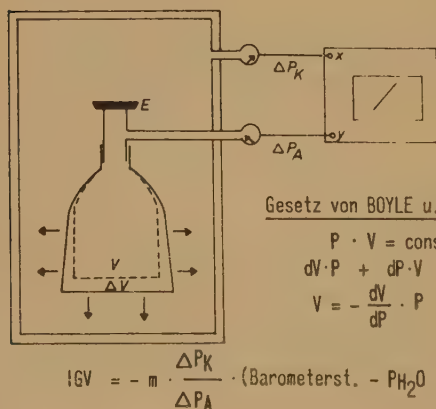


Abb. 4:
Prinzip der plethysmographischen Bestimmung der Kammerdruck-Alveolardruck-Beziehung (Verschußdruckgerade) und des intrathorakalen Gasvolumens (IGV).
E = elektromagnet. Ventil ("shutter").

das Verhältnis von Alveolardruck- zu Kammerdruckänderung wiedergibt.

Aus der Verschußdruck-Geraden läßt sich ein zweiter wichtiger Parameter ermitteln - das intrathorakale Gasvolumen (IGV). Betätigt man das elektromagnetische Ventil (s. Abb.4) genau in dem Augenblick, wenn bei Ruheatmung die Expiration beendet ist, so entspricht das jetzt im Thorax vorhandene Gasvolumen beim Gesunden dem funktionellen Residualvolumen (FRV). Während mit den herkömmlichen Fremdgasmethoden (70) nur Luftvolumina erfaßt werden können, die in offener Verbindung mit dem Tracheobronchialbaum stehen, geht bei der plethysmographischen Messung des IGV jedes intrathorakal lokalisierte Gasvolumen in das Resultat ein - gleichgültig, ob es mit dem Tracheobronchialbaum in Verbindung steht oder nicht (Beispiel: Pneumothorax). IGV und FRV sind somit nur bedingt miteinander vergleichbar.

Die plethysmographische Bestimmung des IGV beruht auf dem Prinzip des Boyle-Mariotteschen Gesetzes (s. Abb. 4). Dieses Gesetz trifft nur für Vorgänge zu, die streng isotherm ablaufen. Im nächsten Abschnitt wird von Untersuchungen berichtet, die beweisen, daß Zustandsänderungen innerhalb der Lungen tatsächlich unter weitgehend isothermen Bedingungen ablaufen. Da die bei Registrierung der Verschußdruck-Geraden erzeugten Volumenänderungen ΔV und Druckänderungen ΔP gegenüber den Ausgangswerten V und P sehr klein sind, ergibt sich das intrathorakale Gasvolumen aus dem Differential der Boyle-Mariotteschen Gleichung (s. Abb. 4).

Für die folgenden Untersuchungen wurde ein volumenkonstantes Gerät der Firma E. Jaeger, Würzburg, verwendet. Die Zeitkonstante der Kammer betrug zwischen 9 und 13 sec. Die Meßergebnisse wurden von einem selbst entworfenen Nomogramm abgelesen (74)

b) Zur Frage der Isothermie in der Lunge

Die Anwendung des Boyle-Mariotteschen Gesetzes für das Prinzip der Ganzkörperplethysmographie setzt voraus, daß Druck- und Volumenänderungen in der Lunge unter weitgehend isothermen Bedingungen vorsichgehen; andernfalls müßte das Gesetz von Poisson angewandt werden:

$$p \cdot v = \text{const.} \quad (\text{Gesetz von BOYLE und MARIOTTE})$$

$$p \cdot v^{\kappa} = \text{const.} \quad (\text{Gesetz von POISSON})$$

Die beiden Gleichungen unterscheiden sich durch den Exponenten κ . Es ist die adiabatische Konstante, welche sich als Quotient aus der spezifischen Hitze unter konstantem Druck (c_p) und der spezifischen Hitze unter konstantem Volumen (c_v) ergibt: $\kappa = c_p/c_v$. Die Konstante κ hängt vom Freiheitsgrad der Gasmoleküle ab: Sie ist für 2-atomige Gase wie H_2 , N_2 oder O_2 kleiner als für 1-atomige Gase wie Ar oder He und andererseits größer als für 3-atomige Gase wie CO_2 . Wenn sich Druck- und Volumenänderungen des intrapulmonalen Gases nicht unter isothermen, sondern unter adiabatischen oder polytropen Bedingungen abspielen, müßte somit die Höhe des plethysmographisch gemessenen intrathorakalen Gasvolumens abhängig sein von der adiabatischen Gas-konstante.

Die Untersuchungen zu dieser Frage wurden an 7 gesunden Personen im Alter von 23 - 42 Jahren durchgeführt. Während der Proband in der geöffneten Plethysmographenkammer saß, atmete er im geschlossenen System aus einem Douglas-Sack eine Mischung aus 80 % Helium (He) und 20 % Sauerstoff (O_2), welche eine andere adiabatische Konstante besitzt als Luft. Es war anzunehmen, daß die Luft in den Lungen nach ca. 7 min "ausgewaschen" und durch das He-O_2 -Gemisch ersetzt war. Jetzt wurden - während die Versuchsperson weiter aus dem Douglas-Sack atmete - mehrere plethysmographische Verschußdruck-Kurven registriert. Die "Hechel"-Frequenz betrug 60-80/min.

Vp.	Raumluft $\text{tg}\alpha_1$	80 % He, 20 % O ₂ $\text{tg}\alpha_2$	$\frac{\text{tg}\alpha_2 - \text{tg}\alpha_1}{\text{tg}\alpha_1} \cdot 100$	$\frac{\text{tg}\alpha_2}{\text{tg}\alpha_1}$
A.	1,505 $\pm$ 0,025	1,658 $\pm$ 0,031	+ 10,2 %	1,101
B.	0,795 $\pm$ 0,009	0,810 $\pm$ 0,008	+ 1,4 %	1,017
Bl.	1,099 $\pm$ 0,011	1,103 $\pm$ 0,009	+ 0,4 %	1,003
W.	0,735 $\pm$ 0,002	0,729 $\pm$ 0,010	- 0,7 %	0,992
C.	0,729 $\pm$ 0,013	0,721 $\pm$ 0,004	- 1,1 %	0,989
P.	1,126 $\pm$ 0,008	1,103 $\pm$ 0,013	- 2,0 %	0,980
M.	1,003 $\pm$ 0,014	0,973 $\pm$ 0,009	- 3,0 %	0,970
Mittelwerte			+ 0,74 %	1,0074
$\mathcal{K}_1 = 1,40$			$\mathcal{K}_2 = 1,61$	$\mathcal{K}_2 : \mathcal{K}_1 = 1,1500$

Tab. I: Steigung der Verschlußdruck-Geraden von 7 gesunden Probanden unter Luftatmung und Atmung eines Helium-Sauerstoffgemisches. Einzelheiten s. Text.

Anschließend wurde die Plethysmographenkammer wieder geöffnet, und der Proband atmete 15 Minuten lang Raumluft. Unmittelbar danach fand die Vergleichsmessung statt.

In Tab. I sind die Ergebnisse zusammengestellt: $\text{tg}\alpha_1$ ist die Steigung der Verschlußdruck-Geraden bei Raumluftatmung, $\text{tg}\alpha_2$ ist die Steigung der Verschlußdruck-Geraden bei Atmung des 80 %igen Heliumgemisches. Der Quotient aus den adiabatischen Konstanten der beiden ungleichen Gasgemische beträgt 1,15. Der mittlere Quotient aus der Steigung der beiden Verschlußdruck-Geraden $\text{tg}\alpha_2/\text{tg}\alpha_1$ beträgt 1,0074; das Ergebnis kommt also dem bei idealer Isothermie erwarteten Wert von 1,0000 sehr nahe.

In Abb. 5 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt: Bis auf eine Ausnahme liegen die Mittelwerte von den Meßresulta-

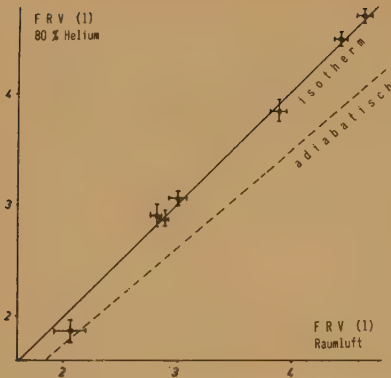


Abb. 5:
Ganzkörperplethysmographische Meßergebnisse (mit Standardabweichungen) für das funktionelle Residualvolumen (FRV) von 7 Lungen- gesunden unter Atmung von 2 verschiedenen Gasgemischen

ten aller Versuchspersonen dicht an der "isothermen Linie" und weit entfernt von der "adiabatischen Linie". Damit ist bewiesen, daß in den Lungen annähernd isotherme Bedingungen herrschen: Das Boyle-Mariottesche Gesetz darf für das Meß-Prinzip der Ganzkörperplethysmographie angewandt werden.

c) Einfluß des abdominalen Gasvolumens auf die plethysmographische Messung

Eine weitere Voraussetzung für ein zuverlässiges plethysmographisches Meßergebnis ist die Gewißheit, daß die atem-synchronen Druckschwankungen der Kammerluft wirklich ausschließlich auf Druck- und Volumenschwankungen innerhalb des Thoraxraums und nicht etwa zusätzlich auf Druck- und Volumenschwankungen der Darmgase oder der Magen-"Blase" zurückzuführen sind.

Um diese Frage zu prüfen, wurde untersucht, ob der Meßwert für das intrathorakale Gasvolumen eine Änderung erfährt, wenn man im akuten Versuch künstlich das intraabdominale Gasvolumen um ein definiertes Volumen erhöht. Dazu wurden bei 11 freiwilligen Versuchspersonen über eine Sonde 1000 ml Luft in den Magen gefüllt und sofort danach das intrathorakale Gasvolumen (IGV) bestimmt.

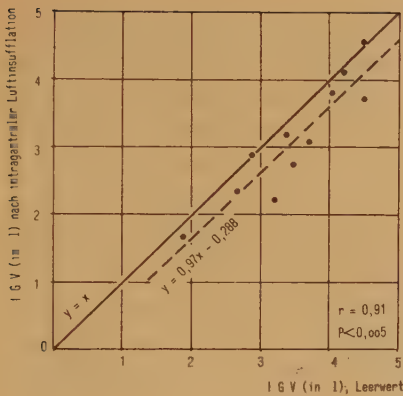


Abb. 6:
Legende s. Text

Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse: Die aus den korrespondierenden Meßpunkten vor und nach intragastraler Luftfüllung ermittelte Regressionsgerade weicht statistisch signifikant von der Identitäts-Geraden ($y = x$) ab - aber nicht etwa in Richtung Ordinate; das IG V wird also durch das zusätzliche Gasvolumen im Bauchraum nicht erhöht, sondern um 8 - 18 % erniedrigt. Dieser Befund kann allein mit einer Verschiebung des Zwerchfellstandes in den Brustraum hinein erklärt werden.

Normalerweise beträgt das Gasvolumen im Bauchraum nach Messungen von BEDELL et al. (6) nur etwa 1/8 der in diesem Experiment verwendeten Luftmenge.

2. Ösophagusdruckmessung (72,12,63,106,102)

Die atemsynchronen intrathorakalen Druckschwankungen übertragen sich fast vollständig auf das Ösophaguslumen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, den Intrathorakaldruck mit Hilfe einer Ösophagusballonsonde zu messen. Dazu wurde ein ca. 1 m langer Kunststoffkatheter mit 2,7 mm $\varnothing$ (außen) ver-

wendet. Auf den letzten 10 cm war der Katheter von einem luftgefüllten, sehr dünnwandigen Gummiballon umgeben, mit dessen Lumen er durch zahlreiche seitliche Öffnungen kommunizierte. Während der Messungen lag der Ballon im mittleren bis unteren Drittel des Ösophagus. Der Katheter wurde in allen Fällen durch die Nase eingeführt. Um Absolutdrucke messen zu können, wurde der Katheter nach der Methode von WELLER u. REIF (102) erst in situ über einen Dreiwegehahn sukzessiv mit Luft aufgefüllt, und zwar solange, bis die atemsynchronen Druckschwankungen ihren Maximalausschlag erreichten. Der Druck wurde mit einem Statham-Transducer (P 23 Db) mit Meßbrücke (Hellige, Freiburg) registriert und auf einem Mehrkanalschreiber (Hellige) aufgezeichnet.

3. Pneumotachographie (28)

Die Atemstromstärke (dV/dt , $\dot{V}$, V/t) läßt sich auf einfache Weise dadurch bestimmen, daß über ein System von vielen parallelen Röhren oder durch feinmaschiges Sieb eine laminäre Strömung der Atemluft erzielt wird. Die Stromstärke ("Flow") ist dann eine Funktion der Druckdifferenz vor und hinter dem Sieb. Der für die eigenen Untersuchungen verwendete Pneumotachograph (E. Jaeger, Würzburg) hatte eine lineare Druck-Strömungs-Beziehung bis zu einem Atemstrom von 10 l/sec. Durch Integration des Pneumotachogramms über die Zeit ließ sich das Atemvolumen ermitteln (Spirographie im "offenen System"): $V = \int \dot{V}.dt$

4. Messung des funktionellen Residualvolumens mit der Fremdgasmethode (70)

In sitzender Position wurde der Proband an ein Spirometer angeschlossen und dann Helium als schwerresorbierbares Fremdgas beigemischt. Die fortlaufende Analyse der Helium-

konzentration wurde mit einem Gerät durchgeführt, das auf dem Prinzip der unterschiedlichen Wärmeleitfähigkeit von Gasen arbeitet (Fa. Kipp). Nach 10 Minuten wurde in der Annahme, die Helium-Endkonzentration wäre erreicht, die Messung beendet.

5. Lungeninhalationsszintigraphie (93,45)

Über einen mit O_2 betriebenen Zerstäuber wurde aus einer Lösung von 131 -Jod-Humanalbumin ein Aerosol mit einer Tröpfchengröße von $0,05 - 5 \mu$ erzeugt, welches vom Patienten im geschlossenen System durch ein Mundstück inhaliert und über ein Ventil in einen Plastikbeutel zurückgeatmet wurde. Die Inhalationsdauer betrug 5 min. In dieser Zeit wurden 400-500 μ Ci 131 -Jod-Albumin zerstäubt. Nur ca. 20 % dieser Menge bleibt dabei effektiv in der Lunge, der Rest wird zurückgeatmet. Unmittelbar nach Inhalation wurde mit einem Picker-Magna-Scan V (Kollimator 19-löchrig, Lineargeschwindigkeit 40 cm/min) in Rückenlage des Patienten das Lungenszintigramm (Color-Scan) registriert.

Neben den Inhalationsszintigrammen wurden vergleichsweise auch Perfusionsszintigramme registriert. Dabei erhielt der Patient 100-150 μ Ci 131 -Jod-Makro-Albuminpartikel (Teilchengröße im Mittel $15-20 \mu$) intravenös injiziert. Unmittelbar danach wurde wiederum in Rückenlage das Lungenszintigramm aufgezeichnet.

III. E r g e b n i s s e

1. Bronchialer Strömungswiderstand der gesunden Lunge bei Ruhe-Atmung

Die meisten bisherigen Parameter zur Beurteilung der bronchialen Strömungsmechanik werden unter forcierter Ausatmung ermittelt (Tiffeneau-Test, 1-Sekundenwert, maximaler expiratorischer Flow, Pneumometerwert). Wie später noch näher auszuführen ist, entstehen bei diesen Atemmanövern im Brustraum unphysiologisch hohe Druck, die selbst bei schwerster Arbeitshyperventilation nicht erreicht werden (34). Es bedeutet daher einen methodischen Fortschritt, daß durch Ganzkörperplethysmographie ein für die R u h e - a t m u n g repräsentativer und von der Mitarbeit des zu Untersuchenden unabhängiger Parameter gewonnen werden kann.

In der Definition der Resistance als Quotient aus Alveolar-
druck und Strömung ($R = \Delta P_A / \dot{V}$) wird vorausgesetzt, daß zwischen den beiden Größen eine lineare Beziehung besteht. Diese Annahme trifft jedoch nur zu, wenn die Beschaffenheit der durchströmten Röhren eine laminare Strömung ermöglicht. An den zahlreichen Verzweigungsstellen des Tracheobronchialbaums muß es jedoch zwangsläufig zum Auftreten von Turbulenzen kommen. Dadurch besteht die Druck-Strömungs-Beziehung schon bei Ruhe-Atmung sowohl aus einer linearen als auch aus einer parabolischen Komponente:

$$\Delta P = k_1 \cdot \dot{V} + k_2 \cdot \dot{V}^2 \quad \text{ROHRER (87)}$$

Bei ruhiger Atmung ist k_2 gegenüber k_1 sehr klein. Bis zu einer Strömung von $\dot{V} = 0,8$ l/sec, die im allgemeinen bei Ruhe-Atmung nicht nennenswert überschritten wird, läßt sich daher die Definition der Resistance als lineare Beziehung zwischen Druck und Strömung ohne größeren Fehler verwenden. Die im folgenden zusammengestellten Druck-Strömungs-Beziehun-

gen im normalen Tracheobronchialbaum sind alle bei Ruhe-
Atmung mit Strömungen unter 0,8 l/sec ermittelt worden.

a) Altersabhängigkeit

Im folgenden werden Meßergebnisse vorgelegt, die von 407 lungengesunden Probanden stammen. Ziel dieser Untersuchung war die Ermittlung von Normwerten für den bronchialen Strömungswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen, um sichere Kriterien für pathologische Meßdaten zu gewinnen. Weiterhin sollte ein eventueller Altersgang der Resistance geprüft werden. Die Messungen konzentrierten sich auf folgende drei Altersgruppen:

- I. 80 gesunde und normal entwickelte Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren;
- II. 181 lungengesunde Erwachsene im Alter von 20 - 30 Jahren;
- III. 146 Erwachsene im Alter von 60 - 92 Jahren (98 Altersheiminsassen und 48 Patienten einer Diabetesambulanz ohne Krankheitssymptome seitens des Respirationstrakts).

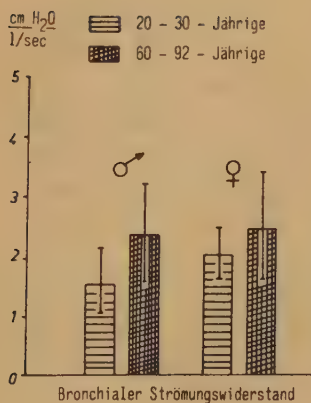


Abb. 7:
Bronchialer Strömungswiderstand
(Mittelwerte mit Standardabweichung) bei 327 Probanden zweier Alterskollektive

Alter in Jahren Grenzen	$\bar{x}$	Geschl.	n	R (in cmH ₂ O/l/sec)	
				$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s
20 - 30	25	m	107	1,61 $\pm$ 0,06	0,55
20 - 30	24	w	74	2,07 $\pm$ 0,05	0,45
20 - 30	25	m + w	181	1,80 $\pm$ 0,04	0,60
60 - 88	71	m	60	2,39 $\pm$ 0,11	0,83
60 - 92	72	w	86	2,51 $\pm$ 0,10	0,90
60 - 92	72	m + w	146	2,46 $\pm$ 0,07	0,91

Tab. II: Bronchialer Strömungswiderstand (R) bei Männern (m) und Frauen (w) zweier Alterskollektive

Der Mittelwert für den bronchialen Strömungswiderstand des jugendlichen Erwachsenen (Gruppe II) betrug 1,80 cm H₂O/l/sec. Der Normalbereich ($\bar{x} \pm 2s$) ist von 0,6 - 3,0 cm H₂O/l/sec anzunehmen. Das Ergebnis stimmt gut mit den Angaben anderer Autoren (22-24,98) überein. Die Gruppe der untersuchten Frauen wies im Mittel einen um 28 % höheren Resistance-Wert auf als das männliche Kollektiv (s. Tab. II u. Abb. 7). Der Unterschied ist statistisch signifikant. Er ist nicht etwa als geschlechtsspezifisches Phänomen anzusehen, sondern auf die im Mittel geringere Körpergröße der untersuchten Frauen zurückzuführen: Vergleicht man Kollektive gleicher Körpergröße miteinander, so ist der Bronchialwiderstand bei Mann und Frau nicht mehr unterschiedlich.

Gegenüber Erwachsenen findet sich bei Kindern (Gruppe I) ein erheblich höherer Strömungswiderstand (s. Abb. 8). Die Resistance des 5-jährigen Kindes ist ca. dreimal so hoch und

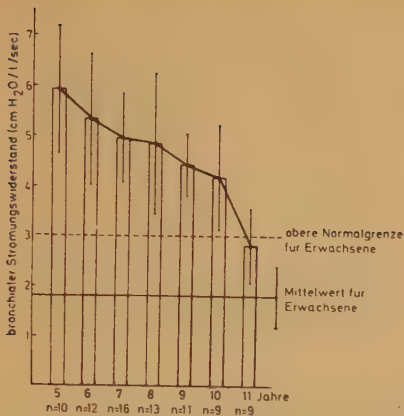


Abb. 8:
Bronchialer Strömungswider-
stand im Kindesalter

diejenige des 10-jährigen Kindes immer noch mehr als doppelt so hoch wie die mittlere Resistance des Erwachsenen.

Im höheren Lebensalter kommt es im Vergleich zu der Gruppe der jugendlichen Erwachsenen wieder zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Strömungswiderstandes von im Mittel 37 % (s. Tab. II). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist in dem älteren Kollektiv weniger ausgeprägt als im Kollektiv der 20-30-Jährigen (Abb. 7).

b) Abhängigkeit vom Körpergewicht

Bei 26 lungengesunden Probanden, deren Körpergewicht um mindestens 25 % (Mittelwert 44,2 %) über das für Alter und Körpergröße maßgebende Durchschnittsgewicht hinaus erhöht war (Wissenschaftliche Tabellen GEIGY), wurde der Mittelwert für die Resistance und das intrathorakale Gasvolumen bestimmt. Tab. III zeigt die Ergebnisse: Das Kollektiv der Adipösen weist mit 3,28 cm H₂O/l/sec im Mittel einen um 88 % höheren Bronchialwiderstand auf als das normalgewichtige Kollektiv. Demgegenüber ist der Mittelwert für das

	A d i p ö s e (n = 26) x ± s	Normalgewichtige (n = 167) x ± s
Übergewicht in %	+ 44,2 ± 11,3	+ 2,2 ± 4,8
Resistance in cm H ₂ O/l/sec	3,28 ± 1,08	1,74 ± 0,60
Intrathorakales Gasvolumen in l	2,47 ± 0,78	2,91 ± 0,63

Tab. III: Resistance und intrathorakales Gasvolumen bei Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten ist jeweils signifikant ($P < 0,001$).

intrathorakale Gasvolumen in der Adipositas-Gruppe signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe - ein Befund, der am ehesten auf den vorhandenen Zwerchfellhochstand zurückgeht.

c) Zusammenhang zwischen intrathorakalem Gasvolumen und bronchialem Strömungswiderstand

Die in den beiden vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnisse lassen an eine umgekehrte Proportionalität zwischen Atemwegswiderstand und Lungengröße denken (s. Abb. 8). Vergleicht man die bronchiale Resistance mit einem für die Lungengröße repräsentativen Meßwert - z.B. mit dem intrathorakalen Gasvolumen -, so findet man eine statistisch signifikante Beziehung zwischen diesen beiden Parametern. An kleineren Untersuchungskollektiven konnten diesen Befund bereits BRISCOE u. DUBOIS (10) und später auch PELZER u. THOMSEN (79) erheben. Abb. 9 zeigt das Ergebnis der eigenen Messungen, die an insgesamt 261 Probanden im Alter zwischen

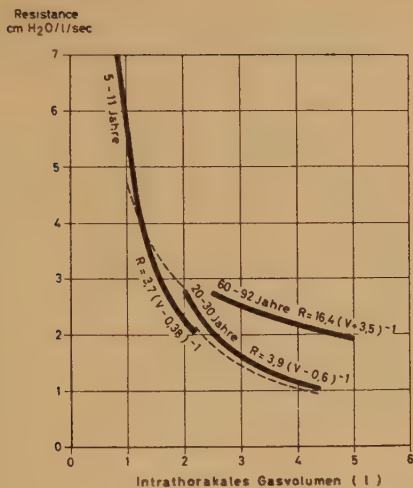


Abb. 9:
Abhängigkeit der Resistance (R) von der Höhe des intrathorakalen Gasvolumens (V). Die gestrichelten Kurven wurden zum Vergleich nach Meßergebnissen von BRISCOE u. DUBOIS (10) konstruiert.

5 und 30 Jahren sowie 146 Probanden im Alter zwischen 60 und 92 Jahren durchgeführt wurden im Vergleich zu den Messungen von BRISCOE u. DUBOIS (10): Die statistisch ermittelte Beziehung zwischen Resistance und intrathorakalem Gasvolumen entspricht einer Hyperbelfunktion. Daraus ist abzuleiten, daß Resistance-Werte von verschiedenen Probanden nur miteinander vergleichbar sind, wenn die dazugehörigen intrathorakalen Gasvolumina bekannt sind. Weiterhin ergibt sich nach Abb. 9 hinsichtlich der mathematischen Beziehung zwischen R und IGV eine Altersabhängigkeit. Die aus dem Kollektiv von 60-92-jährigen Probanden gewonnene Kurve unterscheidet sich hinsichtlich Lage und Steigung deutlich von der Kurve der 20-30-jährigen Probanden: Bei gleichem intrathorakalem Gasvolumen weist das ältere Kollektiv einen signifikant höheren Bronchialwiderstand auf.

Nach dem Gesetz von Hagen und Poiseuille ist bei laminarer Strömung der Widerstand umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Durchmessers der durchströmten Röhren. Wenn man

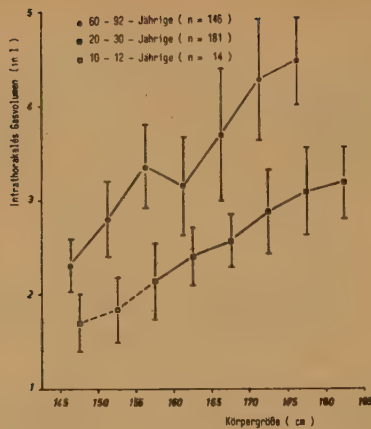


Abb. 10: Abhängigkeit des IGV von der Körpergröße und vom Lebensalter

postuliert, daß zu einer kleinen Lunge nicht nur kleine Alveolen, sondern auch kleine Bronchialquerschnitte gehören, so ist es verständlich, wenn der bronchiale Strömungswiderstand umso höher ausfällt, je kleiner die Lungen sind bzw. je geringer das damit unmittelbar zusammenhängende intrathorakale Gasvolumen (IGV) ist. Eine Ausnahme macht die Alterslunge: Obwohl im höheren Lebensalter ein Anstieg des IGV zu verzeichnen ist (s. Abb.10), nimmt der Bronchialwiderstand nicht entsprechend ab, sondern verhält sich gleichsinnig und nimmt ebenfalls zu (vgl. Abb. 7 und Tab.II). Auf die Bedeutung dieses Befundes wird in der Diskussion eingegangen.

2. Einfluß einer Widerstandserhöhung im Tracheobronchialbaum auf das Druckströmungsdiagramm

a) Patienten mit Atemwegsobstruktion

Es ist üblich, die Druckströmungsdiagramme so zu registrieren, daß man die Strömung in der Ordinate und den Alveolar- (genauer: Kammerdruck) in der Abszisse ablesen kann (22-24,100). Abb. 11 zeigt typische Kurvenbeispiele von einem Lungengesunden und von 4 Patienten mit Atemwegsobstruktion. Es sind jeweils 2 Atemzyklen übereinander registriert, um sicher zu sein, daß die Formabweichungen der Resistancekurve auf die Atmung und nicht etwa auf methodische Unzulänglichkeiten zurückgehen (z.B. Artefakte durch Inkonstanz der Kammertemperatur) (75,89,50). In Abb. 11 findet sich als erstes Beispiel ein bei Ruhe-Atmung registriertes Druckströmungsdiagramm vom Lungengesunden: Die Kurve entspricht einer an den Enden ganz leicht S-förmig gebogenen Geraden (vgl. S. 14); sie ist steil zur Ordinate hin geneigt - Ausdruck dafür, daß der zu einer definierten Strömung erforderliche Druck sehr klein ist. Demgegenüber weisen Druckströmungsdiagramme von Patienten mit Atemwegsobstruktion zwei Veränderungen auf:

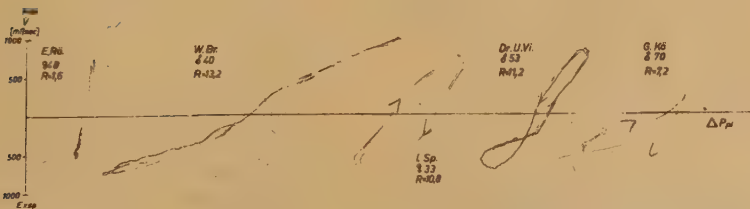


Abb. 11: Druckströmungsdiagramme (Originalkurven) von einem Lungengesunden und 4 Patienten mit Atemwegsobstruktion

1. Die Kurve ist stärker zur Abszisse hin geneigt, da infolge des erhöhten Widerstandes für eine definierte Luftströmung ein höherer Alveolardruck notwendig ist.
2. Der Kurvenverlauf entspricht nicht mehr einer Geraden; vielmehr entstehen Schleifen mit Ausbildung von Flächen innerhalb des Druckströmungsdiagramms, die häufig auch die Null-Linie mit einbeziehen (Pat. I.Sp. und Dr.U.Vi. in Abb. 11); auf dieses Phänomen wird noch einzugehen sein(vgl. auch ΔP_{AO} in Abb. 12).

In Abb. 11 sind Beispiele für die charakteristischen Kurvenformen angeführt, die im eigenen Krankengut bisher beobachtet wurden. Sie decken sich im wesentlichen mit den Beobachtungen anderer Autoren (98,24). Die 4 Grundtypen sind s-förmig, oval, schleifenförmig (als 8) oder golfschlägerförmig deformiert. Am häufigsten ist der "ovale" und der "Golfschläger"-Typ (Nr. 3 u.5 in Abb. 11).

Während die Auswertung von Diagrammen des Gesunden einfach dadurch erfolgt, daß die inspiratorischen und expiratori-

schen Strömungsmaxima durch eine Gerade miteinander verbunden werden und sich aus deren Steigung die Resistance ausrechnen läßt, ist die quantitative Auswertung pathologischer Kurvenformen ein bislang noch nicht befriedigend gelöstes Problem. Abb. 12 zeigt an einem Beispiel die von ULMER (97) vorgeschlagene Kurvenauswertung mit Hilfe einer Reihe von Verbindungslinien. Alle in dieser Arbeit als Resistance (R) bezeichneten Werte

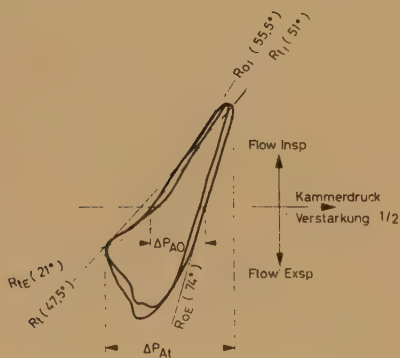


Abb. 12: Auswertung eines pathologischen Druckströmungsdiagramms. Einzelheiten bei ULMER et al. (97, 98,100).

sind identisch mit der "totalen Resistance (R_t)" von ULMER (s. Abb.12).

Nach den eigenen Beobachtungen weisen junge Asthma-Patienten, bei denen ein Emphysem noch nicht vorliegt, häufig die in Abb. 13 gezeigten mehr ovalen und S-förmigen Kurven auf.

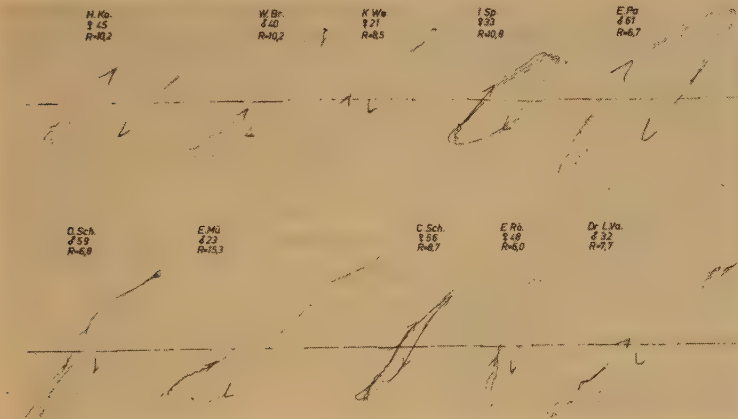


Abb. 13: Originalkurven von 10 Patienten mit Asthma bronchiale

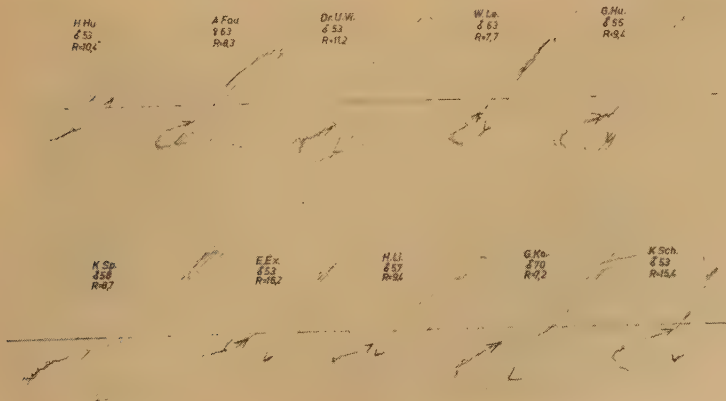


Abb. 14: Originalkurven von 10 Patienten mit obstruktivem Emphysem

Demgegenüber finden sich bei älteren Patienten mit Atemwegsobstruktion und bereits ausgeprägtem generalisiertem Emphysem (sehr hohes IGV) häufiger Formabweichungen, die überwiegend den expiratorischen Kurvenanteil betreffen (Abb.14).

In manchen Fällen von chronischer Atemwegsobstruktion bleibt die Form des Druckströmungsdiagramms relativ konstant, auch wenn die Höhe der Resistance schwankt. Unter 23 Patienten fand sich in 8 Fällen bei bis zu 14 Kontrollen in einem Zeitraum von 16 - 22 Monaten immer wieder die gleiche Kurvencharakteristik. In den übrigen 15 Fällen hingegen war die Kurvenform über längere Zeiträume erheblichen Änderungen unterworfen. Bei 2 Patienten ergab sich über einen sehr kurzen Zeitraum von 24 Stunden eine von Stunde zu Stunde wechselnde Kurvenform. Dabei bestand eine lose Korrelation zwischen der Fläche des expiratorischen Kurventeils mit der Höhe des Bronchialwiderstands; weitergehende Schlußfolgerungen - etwa von einer bestimmten Kurvenform auf die Schwere des klinischen Zustandsbildes - waren jedoch nicht möglich.

b) Lungengesunde im experimentellen pharmakodynamischen Bronchospasmus

Um den Aussagewert der pathologischen Formen des Druckströmungsdiagrammes für den zugrundeliegenden Mechanismus der gestörten Tracheobronchialobstruktion besser beurteilen zu können, wurde der Versuch unternommen, bei Lungengesunden im akuten Experiment ähnliche Kurvenformen zu reproduzieren, wie sie Kranke mit obstruktiver Bronchitis oder mit Asthma bronchiale zeigen. Als Versuchsmodell bot sich zunächst das Vorschalten einer künstlichen Stenose vor die Mundöffnung an. Die dabei registrierten Kurven ließen als Zeichen des erhöhten Widerstandes eine Neigung zur Druckachse hin erkennen; die Form des Druckströmungsdiagramms entsprach dabei

jedoch nicht den im vorigen Abschnitt gezeigten pathologischen Kurvenformen. Bei höhergradiger Stenosierung findet sich in der Kurve als Folge der sich stärker bemerkbar machenden Inertance (s. S. 1) ein Phasenwinkel zwischen Druck und Strömung; die Kurve läuft dadurch entgegen dem Uhrzeigersinn - ähnlich wie das Diagramm von Patienten, bei denen das Strömungshindernis zwischen Trachealbifurkation und Kehlkopf liegt, z.B. bei Kranken mit Säbelscheidentrachea infolge Struma oder bei Kranken mit Kehlkopfcarcinom (s. Abb. 30, S. 44).

In einem nächsten Schritt wurde versucht, eine künstliche Obstruktion der peripheren Atemwege zu provozieren. Dazu bot sich die lokale Applikation von broncho-konstriktorisch wirkenden Substanzen an. Akute Versuche wurden mit Histamin- und Acetylcholin-Aerosolen an insgesamt 25 lungengesunden Probanden durchgeführt. Einzelheiten der Versuchsanordnung werden im Kapitel III/5 mitgeteilt (S. 49). Hier soll zunächst allein auf die Änderung des Druckströmungsdiagramms während der akuten experimentellen Atemwegs-obstruktion eingegangen werden.

Die Gruppe der Versuchspersonen setzte sich zusammen aus

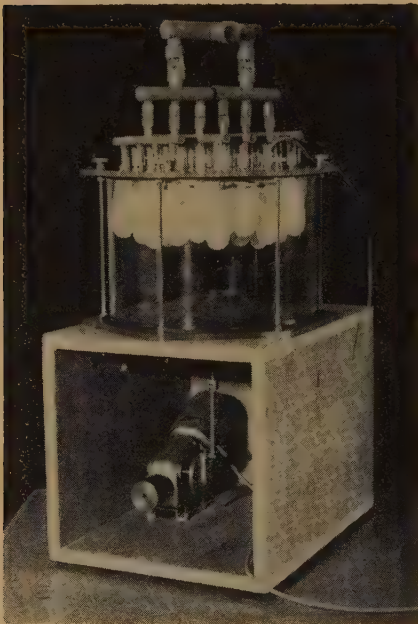
1. 12 Personen im Alter von 16 - 29 Jahren ($\bar{x} = 22,5$),
2. 13 Personen im Alter von 42 - 59 Jahren ($\bar{x} = 48,4$).

In der Gruppe 1 nahm die Resistance im Mittel um 9,4 (3,2 - 18,9) cm H₂O/l/sec, in der Gruppe 2 um 5,6 (2,2 - 11,2) cm H₂O/l/sec zu. Bei 12 Probanden veränderte sich die anfangs normale Resistancekurve während des Versuchs in der Weise, wie es der bei Asthma häufigen Form (Abb. 13) entspricht. Nur 3 Versuchspersonen boten Veränderungen im Druckströmungsdiagramm, wie sie häufiger bei obstruktivem Emphysem als bei Asthma gefunden werden (Abb. 14). Zwei Probanden gehörten der älteren, einer der jüngeren Gruppe an. Bei 10 Versuchspersonen traten pathologische Kurvenformen nicht auf.

c) Experimente mit einem Lungenmodell

Die im vorigen Abschnitt dargestellten Versuche zeigen, daß im akuten pharmakodynamischen Bronchospasmus Druckströmungsdiagramme gewonnen werden können, wie sie sonst nur bei Kranken mit Atemwegsobstruktion vorkommen; eine Erklärung für ihre Entstehung geben sie jedoch nicht. In diesem Abschnitt wird über Ergebnisse berichtet, die mit einem selbstgebauten Lungenmodell erarbeitet wurden. Sie sollen Aufschluß über die strömungsmechanischen Bedingungen geben, mit

denen sich pathologische Druckströmungsdiagramme nachahmen lassen. Ähnliche Versuche hat kürzlich auch JAEGER (50) unternommen.



Das Lungenmodell (Abb.15)

bestand im wesentlichen aus 6 Teilen:

1. einem Plexiglaszylinder von 29 cm $\varnothing$ und 20 cm Höhe ("Thorax");
2. einer die Basis des Gefäßes bildenden Gummimembran;
3. einem Elektromotor, der die Membran mittels Exzentrerscheibe und Stange bewegte ("Atemmuskulatur");
4. 32 Kondomen ("Alveolen");
5. einem Rohrsystem, durch das die Kondome ventiliert wurden ("Tracheobronchialbaum");
6. einem Raum zwischen Kondomen und Zylinderwand, dessen Druck über

Abb. 15: Lungenmodell

einen nach außen führenden Plastikschlauch variiert und registriert werden konnte ("Pleuradruck").

In zwei Punkten unterscheidet sich das Modell nicht unerheblich von seinem natürlichen Vorbild:

- a) Der Pleuraspalt ist ein hydraulisches und somit weitgehend unelastisches Kupplungsglied zwischen Atemmuskulatur und Lunge; das Modell dagegen hat ein pneumatisches und somit kompressibles Kupplungsglied.
- b) Der "Tracheobronchialbaum" befindet sich zu seinem größeren Teil a u ß e r h a l b des Modell-"Thorax".

Abb. 16 a und b zeigt das Lungenmodell bei Inspiration und Expiration. "Atemfrequenz" und "Atemhubvolumen" waren über den Elektromotor bzw. die Exzentrerscheibe (Abb. 15 unten) regulierbar. Die "Atemwege" konnten durch Zwischenschalten von Stenosen (3 mm $\varnothing$ und 1 mm $\varnothing$) gleichmäßig oder ungleichmäßig "obstruiert", einzelne "Alveolen" ganz von der Ventilation abgeschlossen werden.

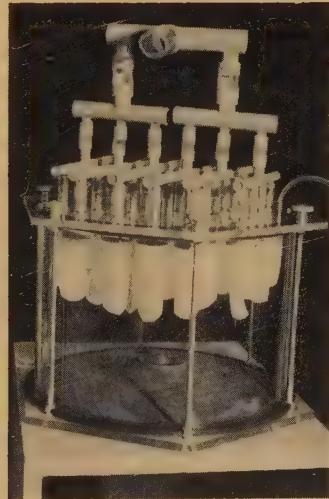
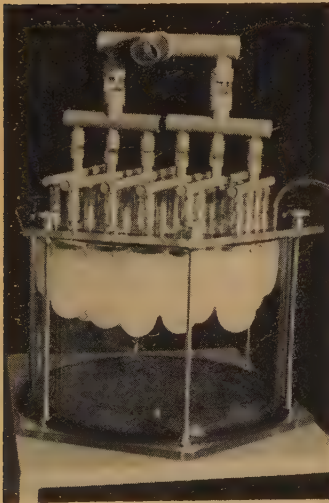


Abb. 16a: Lungenmodell am Ende der "Inspiration"

Abb. 16b: Lungenmodell am Ende der "Expiration"

Das Lungenmodell wurde so in die Plethysmographenkammer gestellt, daß die Ventilation der "Alveolen" durch die Glastür der Kammer zu beobachten war. Nachdem das Modell mit dem Pneumotachographen verbunden und die Kammer geschlossen worden war, konnten in üblicher Weise durch Koordinatenschreiber Druckströmungsdiagramme direkt registriert werden.

Abb. 17 zeigt eine Kurve bei gleichmäßiger ("homogener") Stenosierung des "Tracheobronchialbaums" durch Stenosen von jeweils 3 mm $\varnothing$. Blähung und Entleerung der Ballons erfolgte so gleichzeitig, daß Unterschiede mit dem Auge nicht wahrgenommen werden konnten. Im Modellzylinder ("Thorax") war der Druck stets im negativen Bereich und stieg end-expiratorisch nicht über - 9 cm H_2O an. Die Kurve zeigt infolge Turbulenzen im Bereich der Stenosen einen deutlicher s-förmigen Verlauf, als man es bei der gesunden menschlichen Lunge findet (s. Abb. 11).

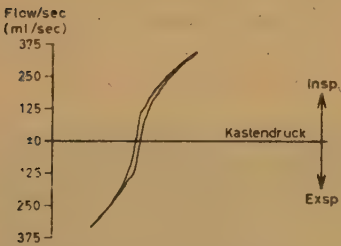


Abb. 17: Modellkurve bei gleichmäßiger ("homogener") Obstruktion

Demgegenüber zeigt Abb. 18 eine Kurve, die bei ungleichmäßiger ("inhomogener") Stenosierung zustande kam. 1/8 der Rohrquerschnitte war durch Stenosen von 1 mm $\varnothing$, die restlichen 7/8 durch Stenosen von 3 mm $\varnothing$ eingeengt. Die resultierende Kurve entspricht in ihrer Form und dem Lauf im Uhrzeigersinn den Druckströmungsdiagrammen der meisten Patienten mit Atemwegsobstruktion (Abb. 12 und 13). Bei der Beobachtung des Modells während der Kurvenregistrierung

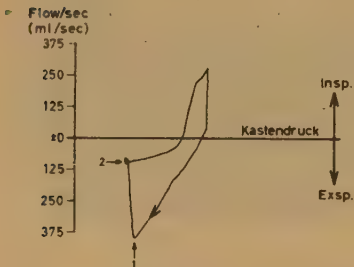


Abb. 18: Modellkurve bei ungleichmäßiger ("inhomogener") Obstruktion

fiel auf, daß sich während der Inspiration die nicht bzw. weniger stenosierte Kondome stärker als die anderen füllten und ihnen in ihrer Phase etwas vorausgingen: Sie erreichten ihr Füllungsmaximum früher. Der Zeitpunkt ihrer vollständigen Entleerung fiel mit dem expiratorischen Knick (Pfeil 1 in Abb.18) der Kurve zusammen. Der Kurvenverlauf zwischen Pfeil 1 und 2 kam allein durch die sich langsamer entleeren- den stärker stenosierte Kondome zustande. Bei Pfeil 2 begann bereits die inspiratorische Abwärtsbewegung der Gummimembran ("Zwerchfell"); zu diesem Zeitpunkt war der Entleerungsvorgang aus den stark stenosierte Kondomen noch nicht ganz beendet.

Die im Vergleich zu Patientenkurven noch sehr "eckige" Kurvenform ließ sich "glätten", wenn der Inhomogenitätsgrad der Ventilation durch Einschalten weiterer Stenosen anderer Größenordnung erhöht oder wenn zusätzlich eine ungleichmäßiger Elastizität der "Alveolen" geschaffen wurde. Abb. 19 a und 19 b zeigen je ein Kurvenbeispiel.

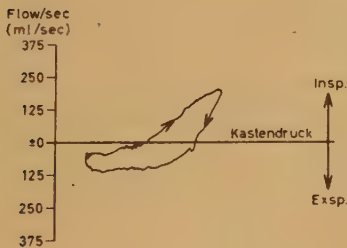


Abb. 19a:
Modellkurve bei ungleichmäßiger Stenosierung der Röhren

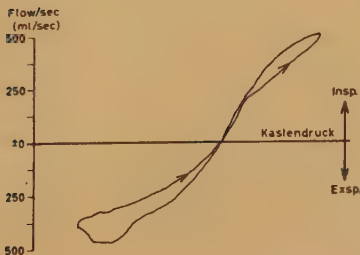


Abb. 19b:
Modellkurve bei ungleichmäßiger Stenosierung der Röhren und ungleichmäßiger Elastizität der Kondome

Die Modellversuche zeigen, daß der inhomogenen Ventilation - gleichgültig, ob Folge inhomogener Obstruktion oder inhomogener Elastizität der Lunge - für die Form pathologischer Druckströmungsdiagramme eine vorrangige Bedeutung zukommt.

3. Untersuchungen zum Mechanismus des expiratorischen Tracheobronchialkollaps

Der globale klinische Befund, daß bei Kranken mit Atemwegsobstruktion die Ausatmung stärker behindert ist als die Einatmung und bronchitische Auskultationsphänomene bevorzugt in der Expirationsphase wahrgenommen werden können, hatte bereits LAENNEC (54) vor mehr als einem Jahrhundert an eine Art expiratorischen Ventilmechanismus denken lassen, den er auf eine nicht ganz vollständige Verstopfung der kleinen Atemwege durch eingedickten Schleim zurückführte. Dieser Gedanke ist in neuerer Zeit von DAYMAN (18) sowie anderen Autoren (30,42,64,57,1,68,14) aufgegriffen und in einer mehr funktionell orientierten Vorstellung als Bronchial-, Bronchiolen- oder Tracheobronchialkollaps formuliert worden. Diese Bezeichnung soll auf eine plötzliche Verkleinerung des Atemwegsquerschnitts hindeuten, ohne daß zunächst über den Mechanismus dieses Phänomens etwas vorweggenommen wird. Im Abschnitt III/1 c (s. S.14) sind an Lungengesunden ermittelte ganzkörperplethysmographische Meßergebnisse dargestellt, wonach der bronchiale Strömungswiderstand mit Abnahme des intrathorakalen Gasvolumens zunimmt. So könnte in Analogie dazu verständlich sein, daß schon die Verkleinerung des aktuellen Lungenvolumens während der Expiration einen Anstieg des Widerstandes bewirkt. Der Effekt ist aber viel zu gering, um den im Druckströmungsdiagramm nachweisbaren expiratorischen Resistance-Anstieg zu erklären. Bevorzugt bei älteren Patienten mit obstruktivem Emphysem ist die Atemwegsresistance expiratorisch deutlich höher als inspiratorisch - ein Befund, der Ausdruck einer starken expiratorischen Kaliberabnahme der Luftwege sein könnte. Die folgenden Untersuchungen sind der Ursache dieses Phänomens gewidmet.

a) Forcierte Expiration bei normalem Bronchialwiderstand

Druckströmungsdiagramme von Kranken mit Atemwegsobstruktion zeigen in der Expirationsphase einen Verlauf, der im folgen-

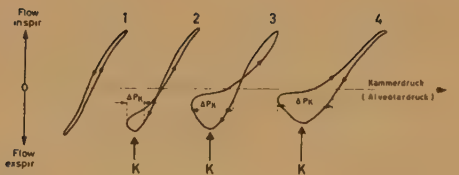


Abb. 20:
Resistance-Kurven bei Atemwegsobstruktion, links mit unauffälligem Verlauf (1), rechts mit expiratorischem Kippen unterschiedlichen Grades (2-4). K = Beginn des Kippens, P_K = maximaler Kippeffekt.

den - rein deskriptiv - als "Kippen" bezeichnet wird (s. Abb. 20). Nach Erreichen des expiratorischen Flow-Maximum "kippt" die Kurve zur Druckachse hin (mit K markiert), was zunächst nicht mehr besagt, als daß der momentane Strömungswiderstand stark zunimmt.

Diese Kurvenform kann man am Lungengesunden reproduzieren, indem man den Probanden mit maximaler Muskelkraft ausatmen läßt. Das Diagramm des Lungengesunden unter forcierter Expiration unterscheidet sich vom Diagramm des Lungenkranken nur dadurch, daß der Kipp-Effekt erst bei einer wesentlich höheren Strömung beginnt.

Von 7 Lungengesunden der Altersgruppe 20-57 Jahre, einem Patienten mit leichter Silikose ohne Obstruktion und 2 Patienten mit geringgradiger obstruktiver Bronchitis wurden während forcierter Expiration Druckströmungsdiagramme registriert und synchron die Veränderungen des Ösophagusdrucks sowie des Lungenvolumens gemessen. Die forcierte Expiration wurde von 3 unterschiedlichen Lungenvolumina aus begonnen: am Ende einer normalen Expiration (= funktionelles Residualvolumen bzw. intrathorakales Gasvolumen), am Ende einer normalen Inspiration (= funktionelles Residualvolumen + Atemvolumen) und am Ende einer maximalen Inspiration (= Totalkapazität). Abb. 21 zeigt, welche Strömung bei den drei genannten Manövern möglich war, bevor der Kipp-Effekt begann. Hinter den Anfangsbuchstaben der Probanden ist jeweils der synchron registrierte Ösophagusdruck in cm H_2O angegeben.

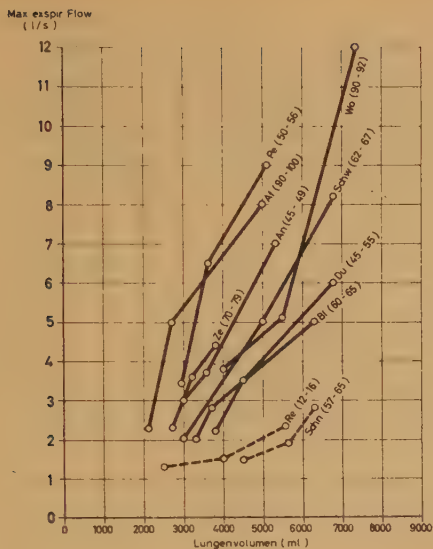


Abb. 21:
Abhängigkeit des maximalen expiratorischen Flow vom aktuellen Lungenvolumen bei 10 Probanden

Bei den 7 Lungengesunden und dem Kranken mit Silikose ergibt sich folgendes charakteristisches Verhalten: Bei etwa gleich hohem Intrathorakaldruck ("iso-pressure-curves") ist der maximal mögliche expiratorische Flow umso größer, je höher das Lungenvolumen ist, von dem aus die Expiration begonnen wird. Die beiden Patienten mit leichter Atemwegsobstruktion (Re. und Schn.) zeigen grundsätzlich das gleiche Verhalten, zeichnen sich aber durch zwei Besonderheiten aus:

1. Die beiden gestrichelten Kurven (Abb.21) sind stärker zur Volumenachse hin geneigt; d.h. der erreichbare maximale Flow ist weniger stark vom aktuellen Lungenvolumen abhängig als bei den anderen Probanden.
2. Die beiden Kurven sind gegenüber den anderen nach unten und rechts verschoben; d.h. die aktuellen Lungenvolumina sind - wahrscheinlich infolge eines Emphysems - höher, und der maximale expiratorische Flow ist geringer als in der Vergleichsgruppe.

Außer vom Lungenvolumen zeigt der Kipp-Effekt bei forcierter Expiration auch eine Abhängigkeit von der Höhe des Intra-

thorakaldrucks:

1. Unterhalb eines bestimmten Schwellendrucks kommt das Kipp-Phänomen auch bei sehr niedrigem aktuellen Lungenvolumen überhaupt nicht zustande. Der Schwellendruck betrug für das Volumen FRV + AV bei den Probanden Nr. 1-6 (Abb. 22) $28,3 \pm 6,8 \text{ cm H}_2\text{O}$.
2. Bei einmal angefangener Kipp-Bewegung ist deren weitere Ausdehnung (ΔP_K in Abb.20) abhängig vom weiteren Anstieg des Ösophagusdrucks.

Das zeigt Abb. 22: Hier sind für jede einzelne Versuchsperson Kurven dargestellt, die die Beziehungen zwischen maximalem Intrathorakaldruck ($P_{\text{ömax}}$) und maximaler Kippbreite (ΔP_K) unter forcierter Atmung bei den 3 genannten Manövern - also bei drei unterschiedlichen Lungenvolumina - wiedergeben. Das zu Beginn des forcierten Expiration gemessene Lungenvolumen ist jeweils innerhalb der Diagramme in ml ange-

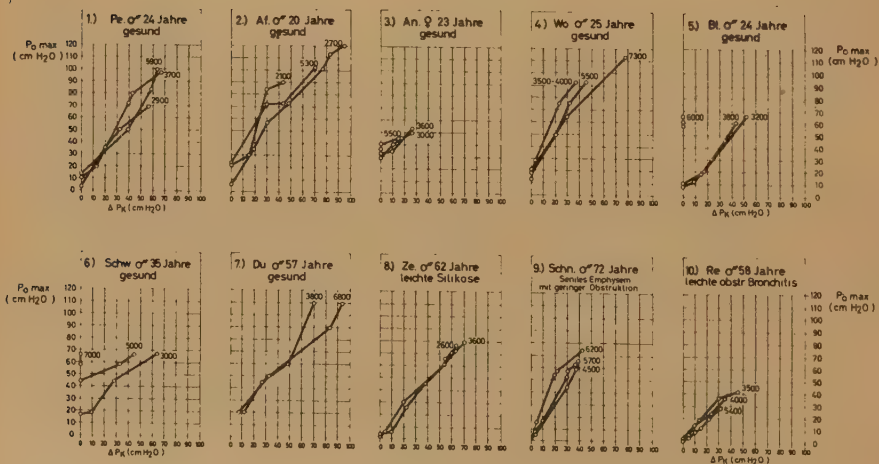


Abb. 22: Maximaler Ösophagusdruck (Ordinate) und maximaler expiratorischer Flow (Abszisse) unter forcierter Expiration

geben. Der Intrathorakaldruck stieg während der forcierten Ausatmung bei allen Probanden auf stark positive Werte an, die maximal $+ 120 \text{ cm H}_2\text{O}$ erreichten (Nr. 2) Aus Abb. 22 ergibt sich zwischen der Höhe des Intrathorakaldrucks ($P_{\text{ömax}}$) und dem Ausmaß des Kippens in allen Fällen eine positive Korrelation: Je höher der Intrathorakaldruck ansteigt, umso ausgeprägter ist die Kippbewegung der Resistance-Kurve. In der Beziehung zwischen $P_{\text{ömax}}$ und ΔP_K vermag das aktuelle Lungenvolumen - mit Ausnahme der Probanden Nr. 5 u. 6 - nur wenig zu ändern. Für diese beiden Versuchspersonen war es selbst bei hohem Intrathorakaldruck von mehr als $60 \text{ cm H}_2\text{O}$ nicht möglich, aus der Totalkapazität heraus ein expiratorisches Kippen der Resistance-Kurve auszulösen.

Diese Versuche sprechen dafür, daß das bei ^{forcierter} Expiration auftretende Kipp-Phänomen durch eine Kompression des Tracheobronchialbaums zustande kommt. Sieht man den im Ösophagus gemessenen Druck als den für die intrathorakal gelegenen Luftwege repräsentativen Bezugs- oder Umgebungsdruck an, so erscheint die Kompression der Luftwege durch einen sehr rasch aufgebauten hohen Intrathorakaldruck verständlich. Auf das zu dieser Frage von MEAD ausgearbeitete Konzept wird in der Diskussion eingegangen.

b) Verhalten des Intrathorakaldrucks unter Ruhe-Atmung bei Patienten mit Atemwegsobstruktion und bei Lungengesunden im experimentellen Bronchospasmus

Überträgt man die am Lungengesunden unter forcierter Expiration gewonnenen Ergebnisse auf die Erklärung des expiratorischen Kippens bei der Atemwegsobstruktion, so sind drei Fragen von Bedeutung:

1. Tritt bei Kranken mit Atemwegsobstruktion bereits unter Ruhe-Atmung ein positiver Intrathorakaldruck auf, wie er bei Lungengesunden nur bei forcierter Expiration vorkommt?
2. Kommt es bei Kranken mit Atemwegsobstruktion auch dann zum expiratorischen Kippen, wenn der intrathorakale Druck nicht in den positiven Bereich ansteigt?

3. Spielt möglicherweise für das schon bei Ruhe-Atmung vorhandene Kipp-Phänomen eine gegenüber Lungengesunden erhöhte Kompressibilität der Luftwege eine Rolle?

Tabelle IV zeigt im Teil I*) das Verhalten des im Ösophagus gemessenen Intrathorakaldrucks bei 11 Patienten mit Atemwegsobstruktion (Nr. 1-11), während gleichzeitig ganzkörperplethysmographisch das Druckströmungsdiagramm registriert wurde. In allen Fällen war ein ausgeprägtes Kipp-Phänomen vorhanden. Aus der Tabelle geht hervor, daß der maximale Ösophagusdruck für die Inspiration im Mittel $-16,0$ cm H₂O, für die Expiration im Mittel $+2,0$ cm H₂O betrug. Im Gegensatz zum Gesunden steigt also schon bei Ruheatmung der Intrathorakaldruck in den positiven Bereich an. Das expiratorische Kippen ist damit jedoch nicht erklärt: Unter der Spalte "Ösophagusdruck" sind in der 4. Zeile für die Patienten 1-5 die am Beginn der Kipp-Bewegung streng synchron registrierten Ösophagusdruckwerte angegeben: Sie liegen alle im negativen Bereich. Das bedeutet: Der Ösophagusdruck steigt

Geschlecht Alter in Jahren	I. Normalatmung								II. Atmung bei erhöhter Mittellage							
	Rt [cm H ₂ O] [l/s]	IGV [ml]		AV [ml]	Ösoph.-Druck [cm H ₂ O]				Rt [cm H ₂ O] [l/s]	IGV [ml]		AV [ml]	Ösoph.-Druck [cm H ₂ O]			
		endinsp	endexp		P _{min}	P _{max}	ΔP	P _K		endinsp	endexp		P _{min}	P _{max}	ΔP	
1 ♂ 64	9,3	6580	6020	560	-13,5	+1,5	15,0	-1,5	5,0	7200	6600	600	-17,5	-6,2	11,3	
2 ♂ 57	11,8	5420	4800	620	-24,0	+1,0	25,0	-2,0	6,2	5800	5110	690	-21,4	-6,2	15,2	
3 ♂ 71	10,4	6600	6050	550	-19,5	+3,0	22,5	-1,5	7,3	7640	7120	520	-22,2	-5,0	17,2	
4 ♂ 46	10,8	6000	5420	580	-14,1	+2,4	16,5	-1,8	7,4	6800	6300	500	-17,7	-5,8	11,9	
5 ♂ 65	12,0	5800	5200	600	-14,1	+2,1	16,2	-1,1	8,1	6350	5760	590	-18,6	-3,0	15,6	
6 ♂ 62	13,2				-12,0	+3,5	15,5		7,2				-18,0	-8,0	10,0	
7 ♂ 68	6,4				-16,2	+1,0	17,2		5,0				-20,0	-12,5	7,5	
8 ♂ 65	13,2				-13,5	+1,0	14,5		8,2				-19,0	-8,5	10,5	
9 ♂ 61	5,2				-14,4	+1,7	16,1		2,7				-18,0	-10,2	7,8	
10 ♂ 63	8,6				-20,0	+1,3	21,3		4,1				-22,0	-9,9	12,1	
11 ♂ 62	12,2				-15,0	+3,5	18,5		8,2				-18,0	-8,0	10,0	
12 ♀ 60	20,7	6300	5700	600					9,3	6700	6200	500				
13 ♂ 59	8,6								5,5							
14 ♂ 61	8,8								5,8							
Mittelwerte	10,8	6117	5532	585	-16,0	+2,0	18,0	-1,6	6,4	6749	6182	567	-19,3	-7,6	11,7	

Tab. IV: Resistance (Rt), intrathorakales Gasvolumen (IGV), Atemvolumen (AV) und Ösophagusdruck (P_{min} und P_{max}, ΔP = P_{max} - P_{min}, P_K = Druck am Kipp-Beginn) während Normalatmung und Atmung bei künstlich erhöhter Atemmittellage.

*) Anmerkung: Auf Teil II der Tabelle wird im Abschnitt III/3 d eingegangen

erst dann in den positiven Bereich an, wenn das Kipp-Phänomen schon eingetreten ist. Das zeigen die Kurvenbeispiele in Abb. 23. Oben ist der Ösophagusdruck ($P_{\text{Ö}}$), unten die jeweils herrschende Strömung synchron über die Zeit registriert worden.

Zu dem mit K markierten Zeitpunkt fällt die Strömung expiratorisch plötzlich stark ab; dieser Punkt entspricht dem Beginn der Kipp-Bewegung in der ganzkörperplethysmographischen Resistance-Kurve. Der Ösophagusdruck befindet sich in diesem Moment mit $-1,8$ cm H_2O noch knapp im subatmosphärischen Bereich.

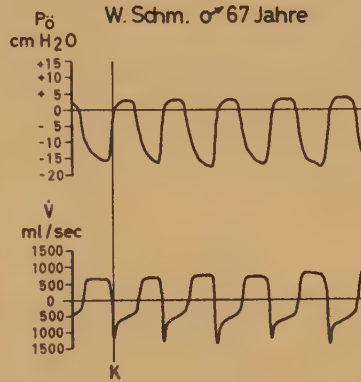


Abb. 23: Legende s. Text

Unter Arbeitsbelastung kann der Intrathorakaldruck bei Patienten mit Atemwegsobstruktion erheblich über den bei Ruheatmung gemessenen Wert

A. M. 60 Jahre

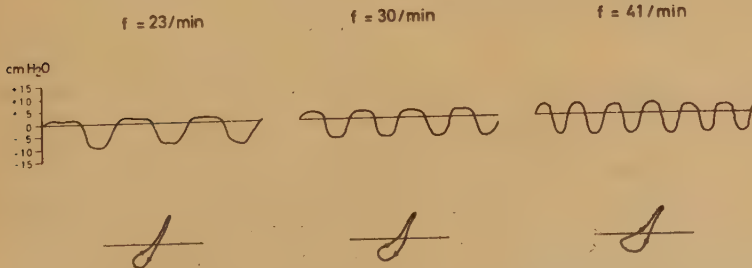


Abb. 24: Ösophagusdruck- und Resistancekurven (unten) von einem Patienten chronischer obstruktiver Bronchitis bei 3 unterschiedlichen Atemfrequenzen (f).

hinausgehen und Größenordnungen von 8,- 12 cm H₂O erreichen. Da eine dosierte Arbeitsbelastung im Ganzkörperplethysmographen nicht möglich war, wurden Patienten stattdessen aufgefordert, willkürlich die Atemfrequenz zu erhöhen. In Abb. 24 ist an einem Beispiel demonstriert, wie der Intra-thorakaldruck umso mehr ansteigt, je höher die Atemfrequenz ist. An den dabei registrierten Druckströmungsdiagrammen fällt auf, daß mit der Zunahme von Atemfrequenz und Intra-thorakaldruck auch das Ausmaß des expiratorischen Kippens zunimmt.

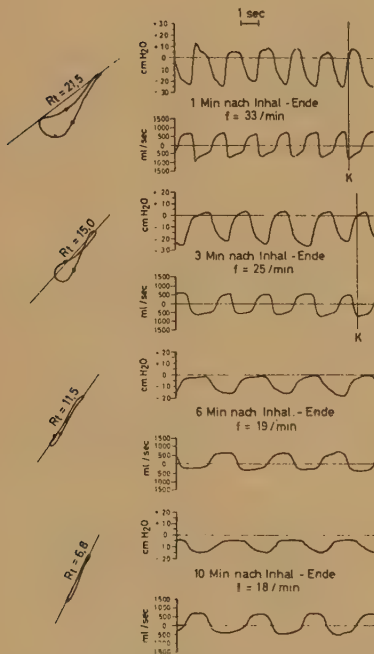


Abb. 25: Veränderungen der Resistance-Kurve, des Ösophagusdrucks und des Pneumotachogramms bei einem Gesunden im Histamin-Bronchospasmus

Ähnliche Beobachtungen lassen sich im pharmakodynamischen Bronchospasmus am Lungengesunden machen. Bei einem 23-jährigen Studenten wurden nach 3 min langer Inhalation einer 5 %igen wässrigen Histamindihydrochlorid-Lösung zunächst alle 10'', später alle 30'' ganzkörperplethysmographische Resistance-Kurven registriert und synchron dazu der Ösophagusdruck gemessen. Abb. 25 gibt die entscheidenden Phasen des Versuchs wieder: 1 Minute nach Beendigung der Inhalation konnten die ersten typischen Kipp-Kurven aufgezeichnet werden. Der Ösophagusdruck stieg - wie bei Patienten mit Atemwegsobstruktion - in den positiven Bereich hinein an, aber erst zu einem Zeitpunkt, an dem das Kipp-Phänomen bereits begonnen hat (mit K mar-

kiert). Der während des Versuchs gemessene maximale Resistance-Wert von 21,5 cm H₂O/l/sec entspricht einer schweren Atemwegsobstruktion. Abb. 25 zeigt, daß 3 min nach Inhalationsende der Strömungswiderstand auf einen Wert von 15,0 cm H₂O/l/sec abgesunken ist; der Kipp-Effekt ist nicht mehr so ausgeprägt; der während der Expiration erreichte Intrathorakaldruck liegt nur noch ganz knapp im positiven Bereich. 6 Minuten nach Inhalationsende ist im Druckströmungsdiagramm allenfalls noch angedeutet ein Kipp-Effekt vorhanden; nach 10 Minuten ist er vollständig verschwunden; der Intrathorakaldruck bleibt jetzt eindeutig im subatmosphärischen Bereich.

c) Forcierte Expiration bei Kranken mit Atemwegsobstruktion

Nach den Ergebnissen des vorigen Abschnitts kann ein Kompressionseffekt am Tracheobronchialbaum erst zu einem Zeitpunkt möglich sein, wenn das Kipp-Phänomen bereits begonnen hat, denn erst jetzt ist für die Luftwege die Voraussetzung eines positiven Umgebungsdrucks (= Intrathorakaldrucks) gegeben (s. Abschnitt III/3 a). Im folgenden wird untersucht, ob bei Kranken mit Atemwegsobstruktion durch willkürliche Erhöhung des Umgebungsdrucks - z.B. durch aktive Forcierung der Expiration - eine so starke Kompression möglich ist, daß dadurch ein völliger Verschluß der Atemwegslichtung resultiert.

Die methodische Möglichkeit, einen solchen Effekt nachzuweisen, ergab sich nach folgender Überlegung: wenn Luftwege bereits am Beginn der Expiration annähernd vollständig verschlossen werden, so wird die Atemluft in den dahinterliegenden Alveolen "gefangen". Der hochpositive Intrathorakaldruck führt zu einer Kompression dieser Luft. Ergebnis: Während der forcierten Expiration nimmt das Gasvolumen im Thorax mehr ab, als es dem ausgeatmeten Luftvolumen entspricht.

Daraus leitet sich die in Abb. 26 schematisch erläuterte Meßmethode ab:

Der Patient befindet sich in der abgeschlossenen Plethysmographenkammer, atmet aber nicht Luft aus der Kammer, sondern ist durch Mundstück an ein Rohr angeschlossen, welches über einen Pneumotachographen ins Freie führt. Durch elektrische Integration des $\dot{V}$ -Signals über die Zeit ($\int \dot{V} \cdot dt = V$) ergibt sich das ventilierte Luftvolumen, welches bei Lungengesunden auch aus den Veränderungen des Kammerdrucks (ΔP_K) hervorgeht. Die expiratorische Abnahme des Lungenvolumens führt nämlich in der Kammer zu einem Druckabfall, die inspiratorische Zunahme des Lungenvolumens zu einem Druckanstieg.

Die Beziehung zwischen pneumotachographisch registriertem Atemvolumen und Kammerdruck ist weitgehend linear, obwohl die Bedingungen in der Plethysmographenkammer nicht ganz isotherm sind. Registriert man über einen Koordinatenschreiber Kammerdruck und integriertes Pneumotachogramm gegeneinander, so erhält man bei ~~Ruhe~~atmung eine Gerade. Das trifft für Gesunde wie für Kranke zu. Fordert man dagegen einen Patienten mit Atemwegsobstruktion nach tiefer Inspiration dazu auf, forciert auszuatmen, so weicht der Kurvenverlauf inspiratorisch kaum, expiratorisch dagegen stark von einer Geraden ab: der Kammerdruck

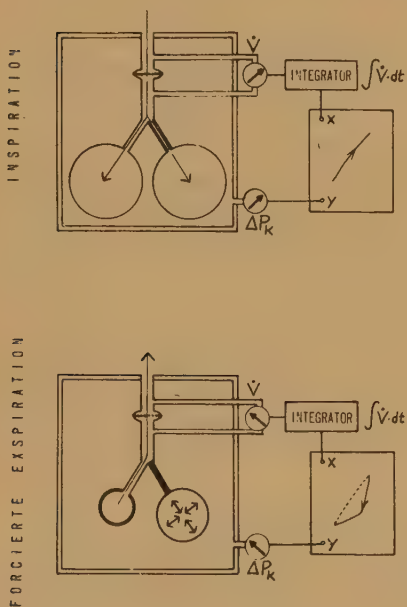
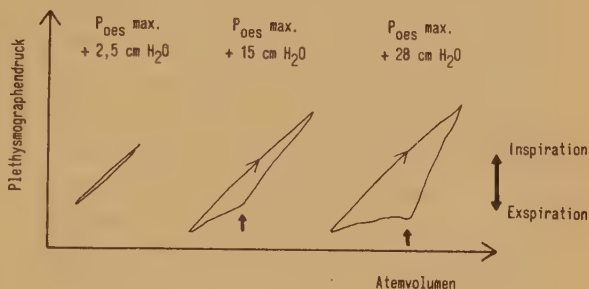


Abb. 26: Plethysmographischer Nachweis der Atemwegs-kompression bei Kranken mit Atemwegsobstruktion unter forcierter Expiration

(Ordinate) nimmt stärker ab, als es dem am Mund gemessenen Atemvolumen (Abszisse) entspricht. Das ist umso ausgeprägter, je höher bei der willkürlich forcierten Expiration der Druck im Thorax (= Ösophagusdruck) ansteigt (s. Abb. 27).

Abb. 27:

Ruhe-Atmung (links) und forcierte Expiration mit unterschiedlich hohem Ösophagusdruck ($P_{oes \text{ max.}}$) bei einem Patienten mit Atemwegsobstruktion



Dabei fällt das Maximum des Ösophagusdrucks mit den in Abb. 27 durch Pfeile markierten Punkten zusammen.

Damit muß als erwiesen gelten, daß bei Kranken mit Atemwegsobstruktion die willkürlich forcierte Expiration einen weitgehend vollständigen Verschluß von Atemwegslichtungen auszulösen vermag - und zwar umso ausgedehnter, je höher der intrathorakale Druck ansteigt. Bei Lungengesunden ist während maximal forcierter Expiration mit der in Abb. 26 erläuterten Versuchsanordnung ein geringer Phasenwinkel zwischen Kammerdruck und Atemvolumen zu beobachten, welcher teils auf den Strömungswiderstand zwischen Alveolen und Pneumotachograph, teils auf die bei forcierter Atmung zunehmende Inertance (s. S.1) zurückgeht; das in Abb. 27 gezeigte Kurvenphänomen können Lungengesunde dagegen nicht reproduzieren.

Es fand sich im eigenen Krankengut bevorzugt bei über 60-jährigen Patienten mit obstruktivem Emphysem, sodaß man daran denken muß, ob nicht eine verminderte "Stabilität"

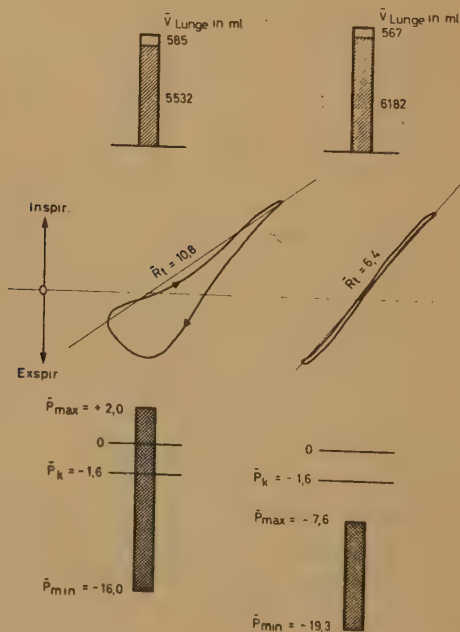
der Luftwege eine wesentliche Voraussetzung für deren vollständigen Verschuß bei der willkürlich forcierten Ausatmung darstellt.

d) Beeinflußbarkeit des expiratorischen Kippens im Druckströmungsdiagramm durch künstliche Atemmanöver

Das expiratorische Kippen der Druckströmungskurve kann weitgehend verschwinden, wenn man den Kranken dazu anhält, bis zur Totalkapazität einzuatmen und die Expiration noch vor der gewohnten Atemruhelage zu beenden. Wenn sich dabei das Atemvolumen nicht ebenfalls ändert (Abb. 28 oben), wird lediglich die Atemmittellage "nach oben" verschoben. Bei 14 Patienten mit chronischer Atemwegsobstruktion gelang es, das expiratorische Kippen auf diese Weise zum Verschwinden zu bringen. In Abb. 28 (s. auch Tab. IV, Teil II auf S. 36)

Abb. 28:

Aktuelles Lungenvolumen (oben), Resistancekurve (Mitte) und Ösophagusdruck (unten) von 14 Patienten mit Atemwegsobstruktion bei Spontanatmung (links) und Atmung mit willkürlich erhöhter Atemmittellage. $\bar{P}_k$ = Ösophagusdruck am Beginn des Kipp-Effekts.



sind das Verhalten des gleichzeitig mit den Resistancekurven (Mitte) registrierten Ösophagusdrucks (unten) und des aktuellen Lungenvolumens (oben) wiedergegeben. Das aktuelle Lungenvolumen liegt bei dem willkürlichen Atemmanöver (rechts) im Mittel endinspiratorisch um 632 ml höher als bei Normalatmung (links), während der Ösophagusdruck den Wert von $-3,0$ cm H₂O in keinem Fall überschreitet ($\bar{x} = -7,6$ cm H₂O). Da das expiratorische Kippen verschwindet, nimmt der Wert für die Resistance R_t (97) im Mittel von 10,8 auf 6,4 cm H₂O/l/sec ab. In Einklang damit steht die Verringerung der expiratorisch-inspiratorischen Ösophagusdruckdifferenz ($\bar{P}_{\max} - \bar{P}_{\min}$) von 18,0 auf 11,7 cm H₂O.

6 Patienten mit obstruktivem Emphysem, die bei Spontanatmung typische Kippkurven aufwiesen, deren Resistance jedoch noch nicht so stark erhöht war, daß eine schwerere Dyspnoe bestand, gelang es für kurze Zeit, möglichst langsam auszuatmen und so die Expirationszeit willkürlich auszudehnen. Es war bei diesem Manöver nicht zu vermeiden, daß gleichzeitig der expiratorische Flow abnahm. In allen 6 Fällen verschwand das Kippen umso vollständiger, je langsamer der Kranke ausatmete. Im allgemeinen wurden die Patienten jedoch

nach 5 - 6 Atemzyklen dyspnoisch und konnten dann eine genügend lange Expirationszeit nicht mehr einhalten: Das Kipp-Phänomen trat allmählich wieder auf. Als Beispiel zeigt Abb. 29 Resistance- und Pneumotachogrammkurven eines Patienten, oben bei Normalatmung, unten bei künstlich verzögerter Expiration: Das Kippen im Druckströmungsdiagramm (links) verschwindet; dabei rundet sich in

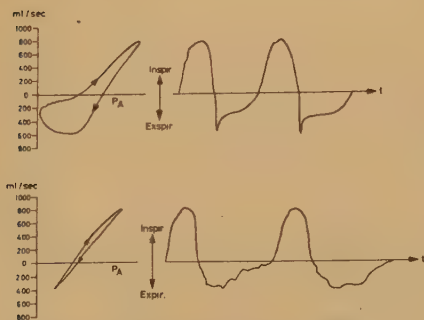


Abb. 29: Druckströmungsdiagramm und Pneumotachogramm bei Normalatmung (oben) und bei willkürlich verlängerter Expiration (unten)

den Pneumotachogrammen (rechts) der expiratorische Teil ab und nähert sich der Sinusform des Lungengesunden.

In einem weiteren Versuch atmeten 8 Patienten mit ausgeprägtem expiratorischen Kippen gegen eine vorgeschaltete Stenose. Der Strömungswiderstand wurde durch die zusätzliche Stenose - je nach der Höhe des Flow - um 10-12 cm H₂O/l/sec erhöht. Bei 6 Kranken verschwand das Kippen unter der Stenoseatmung vollständig, während es bei 2 Patienten noch andeutungsweise zu erkennen war. Im allgemeinen wurde die zusätzliche Stenose nur 10 - 20 Atemzüge lang toleriert. Aus dem dabei registrierten Pneumotachogramm ging hervor, daß der Atemzyklus gegenüber der Normalatmung besonders expiratorisch verlängert war. Der Flow war deutlich verringert. 3 Kranken gelang es unter großer Anstrengung, willkürlich einen mindestens gleichhohen Flow wie ohne Stenose zu erzielen und dabei die Dauer eines Atemzyklus weniger stark zu verlängern. Abb. 30 zeigt an einem Beispiel, daß dann das expiratorische Kippen mit Kurvenlauf im Uhrzeigersinn wieder auftrat.

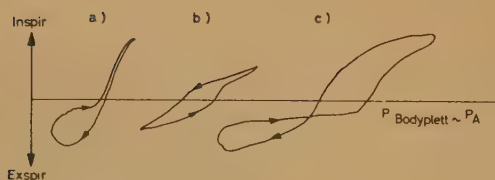


Abb. 30: Druckströmungsdiagramm von einem Patienten mit obstruktivem Emphysem: a) bei Normalatmung, b) mit zusätzlicher Stenose, c) mit Stenose und willkürlich forcierter Atmung

4. Air-trapping: Folge der Atemwegsobstruktion

Aus Formanalysen spiographischer Kurven ist bereits vor Jahren gefordert worden, daß es bei Patienten mit Atemwegsobstruktion Lungenabschnitte geben muß, die infolge Stenosierung der zuführenden Bronchien extrem hypoventiliert sind (30,19,16). Da bei obstruktiver Ventilationsstörung der Intrathorakaldruck während der Inspiration stark negativ wird, herrscht in dieser Atemphase selbst in erheblich obstruierten Lungenabschnitten ein positiver Druckgradient zwischen intrakanalikulärem Druck und Umgebungsdruck. Eine minimale Luftströmung kann - insbesondere bei einer tiefen Inspiration - dadurch noch möglich sein. Die in die Alveolen gelangte Luft strömt jedoch nicht zurück, weil während der Expiration der Intrathorakaldruck erheblich ansteigt und die Bronchiallichtungen ventilartig verschlossen werden. Die Luft ist "gefangen" - daher die angelsächsische Bezeichnung "Air-trapping".

a) Vergleich zwischen dem funktionellen Residualvolumen (FRV) und dem intrathorakalen Gasvolumen (IGV)

Das funktionelle Residualvolumen wird im Lungenfunktionslabor routinemäßig bestimmt, indem der am Ende einer normalen Expiration in den Lungen verbleibenden Luft ein schwer lösliches, schlecht diffundierendes Fremdgas - meist Helium - zugemischt wird (70). Aus dem Heliumkonzentrationsabfall kann auf die Größe des funktionellen Residualvolumens (FRV) geschlossen werden. Dabei werden naturgemäß nur Lufträume erfaßt, die während der Messung in offener Verbindung mit der Außenluft stehen, vom Helium also erreicht werden können. Im Gegensatz dazu wird bei der plethysmographischen Messung des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) auch Lufträume erfaßt, die n i c h t in offener

Verbindung mit der atmosphärischen Luft stehen.

In Abb. 31 sind die Ergebnisse von Vergleichsmessungen zwischen IGV (Ordinate) und FRV (Abszisse) wiedergegeben: Die Meßpunkte von 10 Lungengesunden ($R < 3,0$ cm $H_2O/l/sec$) liegen dicht an der Identitätslinie ($y = x$); eine Differenz zwischen IGV und FRV ist für dieses Kollektiv *n i c h t* statistisch zu sichern. Dagegen liegt das IGV von 6 Patienten (5 Männern und 1 Frau, Alter 46-63 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Obstruktion ($R = 8,9 - 22,7$ cm $H_2O/l/sec$) signifikant höher als das FRV ($P < 0,001$): Die Meßpunkte befinden sich deutlich oberhalb der Identitätslinie.

EMMANUEL et al. (27), TIERNEY u. NADEL (94) sowie REICHEL et al. (84) haben nachweisen können, daß die Meßwerte für das FRV denjenigen für das IGV näher kommen, wenn bei der Messung des FRV die Einmischzeit verlängert wird bzw. wenn man den Probanden auffordert, während der Messung mehrfach tief einzuatmen und so seine Luftwege zu öffnen (84).

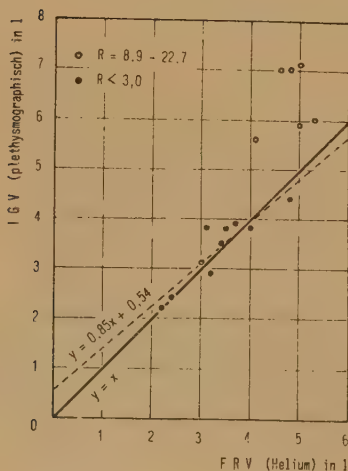


Abb. 31:
Vergleich zwischen FRV und IGV bei 10 Lungengesunden und 6 Kranken mit Atemwegs- , obstruktion. Gestrichelte Linie = statistisch ermittelte Regressionsgerade ($r = 0,91$)

b) Nachweis des Air-trapping durch Radio-Isotopen-Szintigraphie

In diesem Abschnitt wird über Versuche berichtet, das Phänomen des Air-trapping nicht allein funktionell, sondern auch morphologisch nachzuweisen. 12 Patienten mit obstruktivem Emphysem inhalierten im geschlossenen System über einen mit O_2 betriebenen Zerstäuber ein Aerosol von ^{131}I -Jod-Humanalbumin. Nach einer Inhalationsdauer von 5 Minuten wurde in Rückenlage ein Lungen-Szintigramm registriert (methodische Einzelheiten s. Abschnitt II/5, S.13).

In allen Fällen zeigten die Szintigramme - im Gegensatz zum Lungengesunden - eine ungleichmäßige Randbegrenzung, die dafür spricht, daß das radioaktive Aerosol infolge Obstruktion der peripheren Luftwege schlecht dorthin gelangt. Bei 4 Kranken wies das Szintigramm großflächige Speicherdefekte an Stellen auf, wo aufgrund der Röntgenaufnahme lufthaltiges Gewebe vermutet werden mußte. Abb. 32 zeigt ein derartiges Beispiel (W.Ka., männl., 58 Jahre, R = 6,4 cm $H_2O/1/sec$, FRV = 4430 ml, IGV = 6700 ml):

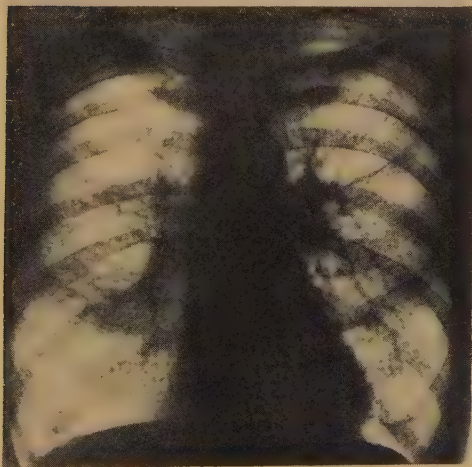


Abb. 32: Legende s. Text

Abgesehen von vielen kleinen Randdefekten, fällt im rechten Oberfeld ein relativ großer Fixationsausfall auf, der auf der Thoraxaufnahme einem Bezirk mit vermehrter Strahlentransparenz und rarefizierter Lungenzeichnung entspricht. Wahrscheinlich handelt es sich hier um ein System von aufgeblähten Emphyseblasen, die "gefangene" Luft enthalten, wie das erstmals von DAYMAN (18) an der Leichenlunge beobachtet worden ist. Bei allen Patienten, die szintigraphische Speicherdefekte aufwiesen, fand sich eine gute Korrelation mit dem Ergebnis der kombinierten IGV-FRV-Messung (s. vorigen Abschnitt): Die Differenz zwischen IGV und FRV betrug im Mittel $1140 \text{ ml} \pm 380$.

5. Abhängigkeit des intrathorakalen Gasvolumens vom Ausmaß der Atemwegsobstruktion

a) Patienten mit chronischer Obstruktion

Das intrathorakale Gasvolumen gilt zusammen mit dem funktionellen Residualvolumen als wichtigster Lungenfunktionsparameter für den Nachweis einer "Erweiterung der Alveolen und der alveolentragenden Räume" (100). Ob die Veränderung reversibel ist - wie beim akuten Volumen pulmonum auctum des jungen Asthmapatienten -, oder weitgehend irreversibel - wie beim obstruktiven Emphysem -, läßt sich aus dem Meßwert a l l e i n nicht ablesen. Im Abschnitt III/5 c wird noch ausgeführt, daß auch beim "irreversiblen Emphysem" ein erhöhtes intrathorakales Gasvolumen nicht etwa ein therapeutisch unbeeinflussbares Phänomen darstellt. Es fällt vielmehr auf, daß das intrathorakale Gasvolumen umso höher ist, je stärker die Bronchialobstruktion ist. Untersucht man in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer obstruktiver Ventilationsstörung das Verhalten des intrathorakalen Gasvolumens in Bezug auf die gleichzeitig gemessene Resistance, so ergibt sich zwischen den beiden Meßgrößen keine sehr enge, aber eine statistisch beweisbare positive Korrelation. Dieser Befund steht in krassem Gegensatz zu den Bedingungen der gesunden Lunge, in der zwischen Strömungswiderstand und intrathorakalem Gasvolumen nicht eine d i r e k t e, sondern eine i n d i r e k t e Proportionalität besteht (s. Abb. 9).

Abb. 33 zeigt die von 237 Männern und 71 Frauen ($R > 4,0$ cm $H_2O/l/sec$) ermittelten Regressionsgeraden, deren Korrelationskoeffizienten mit 0,37 für Männer und 0,53 für Frauen zwar sehr niedrig, aber statistisch signifikant sind ($P < 0,001$). Die beiden Geraden weisen eine etwa gleiche Steigung auf; man erkennt aber, daß Frauen bei einem gleich

hohen Resistance-Wert ein deutlich geringeres IGV aufweisen - ein Befund, der mit dem bei Frauen im Mittel geringeren Körpergewicht allein nicht ganz aufgeht. ULMER et al. (99) haben für ihr Krankengut ebenfalls eine positive Korrelation zwischen IGV und R verifizieren können.

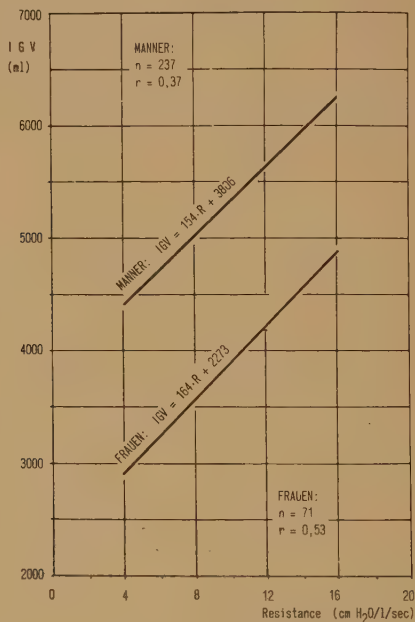


Abb. 33:
Zusammenhang zwischen intrathorakalem Gasvolumen (IGV) und Resistance bei 308 Patienten mit Atemwegsobstruktion

Dieser rein statistische Zusammenhang sagt zunächst nichts darüber aus, wie er zustandekommt. Es gibt 3 Möglichkeiten:

1. Die Erhöhung der Resistance und die Erhöhung des IGV sind Ausdruck eines gemeinsamen pathogenetischen Prinzips.
2. Eine erhöhte Resistance ist Folge des erhöhten intrathorakalen Gasvolumens. Oder: Das Emphysem ist die

primäre Veränderung, die Atemwegsobstruktion die sekundäre Veränderung (82,25 u.a.).

3. Die Erhöhung des IGV ist eine Folge der erhöhten Resistance. Oder: Das Emphysem ist nicht die Ursache, sondern die Folge der Atemwegsobstruktion (61,95 u.a.).

Die Antwort auf diese Fragen geben die nun folgenden Experimente.

b) Gesunde im experimentellen Bronchospasmus

Von 12 Lungengesunden der Altersgruppe 15-30 Jahre ($\bar{x}$ = 22,5 Jahre) und 13 Lungengesunden der Altersgruppe 40-60 Jahre ($\bar{x}$ = 48,4 Jahre) wurde zunächst plethysmographisch der Ausgangswert für Resistance und intrathorakales Gasvolumen bestimmt. Anschließend inhalierte die Versuchsperson eine wässrige Histamindihydrochlorid-Lösung, die in Inhaletten (Draeger, Lübeck) zerstäubt wurde. Nach den ersten Versuchen schien eine 1 %ige Lösung auszureichen; später erwies sich jedoch eine 2 %ige oder sogar 5 %ige Lösung als vorteilhafter, weil dadurch die Inhalationsdauer kürzer war und die Kreislaufwirkung des Histamin geringer blieb. Bis auf eine Ausnahme inhalierten die Probanden der Altersgruppe 40-60 Jahre eine Kombination von 2 %iger Histamindihydrochlorid- und 2 %iger Acetylcholinchlorid-Lösung. Die kardiovaskulären Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Tachycardie) konnten durch diese Kombination bei den älteren Probanden gering gehalten werden. Die Dauer der Inhalation betrug zwischen 1 Minute und 10 Minuten. Sobald eine deutliche Atemnot auftrat, wurde die Inhalation unterbrochen und die Plethysmographenkammer geschlossen. Während der aus methodischen Gründen erforderlichen Stabilisationszeit von ca. 1 Minute wurde die Atemfrequenz gezählt, anschließend fand die Messung des IGV und der Resistance statt. Das Abklingen

der Bronchokonstriktion wurde durch weitere Messungen kontrolliert. Im allgemeinen war die Resistance 30 Minuten nach Ende der Inhalation zwar noch geringgradig erhöht, ein subjektives Dyspnoe-Gefühl bestand jedoch nicht mehr.

Die Ergebnisse sind in Tab. V zusammengestellt. Danach betrug die Zunahme der Resistance nach pharmakodynamischer Provokation bei der jungen Gruppe 9,4 (4,0-18,9) cm H₂O/l/sec, bei der älteren Gruppe 5,6 (2,2-11,2) cm H₂O/l/sec. Bei den jüngeren Versuchspersonen (Nr. 3-12) wurden im Mittel 19,5 mg Histamindihydrochlorid zerstäubt, bei den älteren Versuchspersonen (Nr. 13-22 und 24-25) wurden im

Geschlecht, Alter in Jahren	Resistance R (cmH ₂ O/ l/sec)	IGV [ml]	Histamin [mg]	Acetyl Cholin [mg]	Resistance Zunahme (ΔR)	IGV Zunahme (ΔV)	Atem frequenz pro Minute	ΔV/ΔR
1 Eg. ♂ 16	2,3	2625	4,0	4,0	17,8	1750	25	98
2 Ho ♀ 17	1,2	2140	5,3	5,3	5,1	310	22	61
3 Pe ♂ 24	1,5	2960	16,7	-	4,0	815	32	204
4 Go ♀ 23	1,6	3180	20,0	-	4,4	870	28	198
5 Es. ♂ 19	2,0	4330	20,0	-	14,8	2220	24	150
6 Ku ♂ 26	1,5	2860	34,7	-	18,5	2260	24	122
7 No. ♂ 29	1,1	3580	23,2	-	6,7	560	20	84
8 Wo ♂ 25	1,7	4550	20,0	-	6,3	1420	36	225
9 De ♂ 22	0,8	4900	8,3	-	7,0	610	22	87
10 An ♀ 23	1,3	3300	20,0	-	3,2	175	20	55
11 Bl ♂ 23	0,9	2945	10,0	-	18,9	1205	23	64
12 Ma ♀ 23	1,6	2870	22,5	-	6,1	660	26	182
Mittelwert 22,5	1,5	3353	19,5	-	9,4	1071	23,5	128
(ohne 1 u 2)								
13 Kl ♂ 45	1,3	3255	5,3	5,3	5,1	720	20	141
14 El ♂ 59	2,1	3330	9,4	9,4	5,0	1255	24	251
15 Ra ♂ 42	1,2	3245	13,3	10,6	2,9	975	30	336
16 Ho ♂ 46	2,0	3720	6,7	6,7	3,9	1575	40	403
17 Sch ♂ 53	2,5	4055	3,3	3,3	8,8	1685	27	191
18 Goe ♂ 42	1,2	3685	8,0	8,8	3,6	945	23	262
19 Eg ♂ 51	1,2	4525	3,3	3,3	3,7	1235	34	334
20 Ma ♂ 42	1,7	3040	3,7	3,7	5,3	1575	30	297
21 He ♂ 47	1,6	3640	3,3	3,3	6,9	1590	28	230
22 Wl ♂ 43	1,2	2535	3,3	3,3	9,1	1915	25	210
23 Ke ♂ 58	1,1	4225	16,3	-	4,6	1305	26	284
24 Fl ♂ 46	1,2	4240	6,7	6,7	2,2	760	36	346
25 Mo ♂ 55	2,8	4395	2,7	2,7	11,2	2735	27	244
Mittelwert 48,4	1,6	3684	5,8	5,5	5,6	1405	28,5	271
(ohne 23) (ohne 23)								

Tab. V:
Legende s. Text

Mittel 5,8 mg Histamindihydrochlorid und 5,5 mg Acetylcholinchlorid zerstäubt. Wieviel von diesen Mengen in den Atemwegen verblieb, ist unsicher. Bei den älteren Versuchspersonen wurde die Inhalation früher abgebrochen, sodaß die Zunahme des Strömungswiderstandes gegenüber den jüngeren Probanden niedriger ausgefallen ist. Die Empfindlichkeit ("Irritabilität") des Bronchialsystems gegenüber Histamin bzw. Acetylcholin war starken individuellen Schwankungen unterworfen. Als unerwünschte Nebeneffekte der Histamininhalation wurden beobachtet: trockener Reizhusten zu Beginn der Inhalation, Tachycardie ($\bar{x} = 108 \pm 16$ pro min), Schweißneigung, Gesichtsrötung (Flush) sowie eine flüchtige Heiserkeit ca. 15 min nach Ende der Inhalation.

Tab. V zeigt, daß während des pharmakodynamischen Bronchospasmus mit der Resistance auch das intrathorakale Gasvolumen zunahm. In der letzten Spalte in Tab. V ist ein Quotient aus der Zunahme des intrathorakalen Gasvolumens (ΔV) und der Zunahme der Resistance (ΔR) gebildet worden. Ein Vergleich zwischen den beiden Alterskollektiven zeigt, daß eine pharmakodynamische Obstruktion gleichen Ausmaßes bei älteren Menschen zu einem höheren IGV, d.h. zu einem ausgeprägteren Volumen pulmonum auctum führt, als bei jungen Menschen - ein Phänomen, das besonders deutlich aus der graphischen Darstellung in Abb. 34 hervorgeht. Hier wurde der Quotient Volumenzunahme pro Resistancezunahme ($\Delta V/\Delta R$) zusätzlich mit der während des experimentellen Bronchospasmus ermittelten Atemfrequenz verglichen und aus den jeweiligen Wertepaaren für die beiden untersuchten Gruppen eine Regressionsgerade errechnet. Abgesehen von dem schon erwähnten Altersunterschied ergibt sich der Befund, daß im akuten Bronchospasmus ein umso stärkeres Volumen pulmonum auctum resultiert, je höher die Atemfrequenz ist.

Die Ursache der Frequenzsteigerung im Histamin- bzw. Acetylcholinbronchospasmus muß offen bleiben. In einer analogen Versuchsreihe an 18 Lungengesunden unter Stenose-Atmung er-

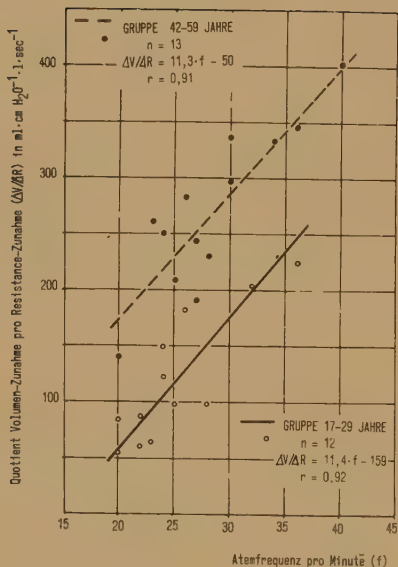


Abb. 34:
Abhängigkeit des Volumen
pulmonum auctum von der
Atemfrequenz. Erklärung
s. Text

gab sich, daß die Atemfrequenz dabei nicht erhöht, sondern vermindert wurde.

Die Abhängigkeit des akuten Volumen pulmonum auctum von der Atemfrequenz ist beim pharmakodynamischen Bronchospasmus wahrscheinlich als Adaptationsmechanismus aufzufassen: Wenn trotz des hohen Bronchialwiderstandes das Atemzeitvolumen nicht abnehmen soll, muß ein entsprechend höherer Alveolardruck erzeugt werden. Das ist umso notwendiger, je höher die Atemfrequenz ist, weil damit für einen Atemzyklus weniger Zeit zur Verfügung steht. Während der Inspiration sind die künstlich erschwerten strömungsmechanischen Bedingungen unproblematisch; sie werden durch vermehrten Einsatz der Atemmuskulatur relativ gut kompensiert. Das gilt

n i c h t für die Expiration: Würde die Strömung, welche normalerweise passiv durch die Elastizität der inspiratorisch vorgespannten Lunge aufrechterhalten wird, zusätzlich durch Muskelkraft unterstützt, so käme der im Abschnitt III/3 dargestellte Kompressionseffekt zum Tragen. Die expiratorische Strömung würde trotz höherer Atemarbeit nicht wesentlich zunehmen.

Es bleibt somit nur die andere Möglichkeit der Anpassung: Für die Expirationsphase muß mehr elastische Kraft zur Verfügung gestellt werden; das ist möglich durch Verschiebung der Atemmittellage "nach oben", notfalls bis in die Nähe der Totalkapazität. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Altersgruppen (Abb. 34) läßt sich somit durch die unterschiedliche Elastizität begründen: Da die Retraktionskraft der Alterslunge verringert ist, kann bei gleichem Strömungswiderstand und gleicher Atemfrequenz eine gegenüber jüngeren Probanden gleich starke Zunahme der Retraktionskraft nur durch stärkere Vordehnung der Lungen erreicht werden.

c) Pharmakodynamische Bronchospasmolyse

Aus der im vorigen Abschnitt erwähnten positiven Korrelation zwischen dem Ausmaß einer künstlichen Atemwegsobstruktion und dem Ausmaß des dabei auftretenden Volumen pulmonum auctum leitet sich die Frage ab, ob umgekehrt durch medikamentöse Senkung eines erhöhten Bronchialwiderstandes auch das intrathorakale Gasvolumen abnimmt.

Bei 5 Patienten mit Resistance-Werten zwischen 5,0 und 29,4 cm H₂O/l/sec ($\bar{x}$ = 17,0 cm H₂O/l/sec) wurde im akuten Versuch der Effekt einer betarezeptorenstimulierenden, Orciprenalin-ähnlichen Substanz untersucht. Bei 2 Patienten bestand als Grundleiden ein Asthma bronchiale, bei 3 Patienten eine chronische obstruktive Bronchitis mit starker broncho-

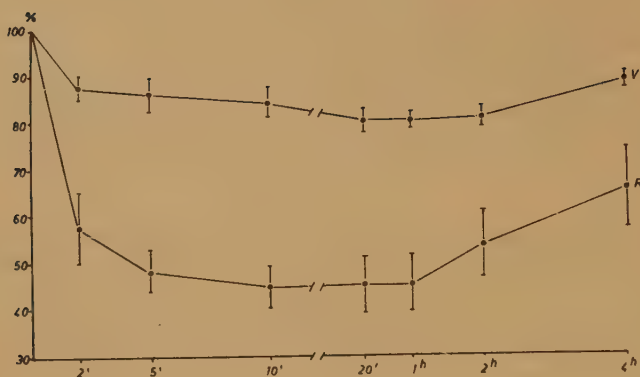


Abb. 35: Bronchialer Strömungswiderstand (R) und intrathorakales Gasvolumen (V) nach Inhalation von 0,4 mg Th 1165 (BOEHRINGER SOHN, Ingelheim). Mittelwerte mit Standardabweichungen in % des Ausgangswertes

spastischer Komponente und deutlich erhöhtem intrathorakalem Gasvolumen. Die broncholytisch wirkende Substanz wurde als Dosier-Aerosol lokal appliziert; anschließend wurden über 4 Stunden Kontrollmessungen der Resistance und des IGV durchgeführt. Abb. 35 zeigt, daß mit der eintretenden Bronchospasmolyse auch das IGV abnimmt und nach abklingen^{der} Wirkung des Pharmakon parallel zur Resistance wieder ansteigt. Ähnliche Beobachtungen hat ULMER (100) gemacht.

Diese und die im vorigen Abschnitt dargestellten Befunde sprechen für die Bronchialobstruktion als den primären Mechanismus, während die Erhöhung des intrathorakalen Gasvolumens erst eine Folge davon darstellt. Das könnte für die Pathogenese der häufigsten Emphysemformen bedeuten: Die chronische Bronchialobstruktion führt über ein zunächst

noch reversibles Volumen pulmonum auctum schließlich zum irreversiblen Emphysem, während der umgekehrte Weg zumindest der seltenere ist.

IV. Diskussion

Das plethysmographisch gewonnene Druckströmungsdiagramm der Atemwege ist das Ergebnis zahlloser Einzelwiderstände, die sowohl in Reihe wie parallel geschaltet sind. Nach den subtilen morphometrischen Befunden von WEIBEL (101) kann man sich den Tracheobronchialbaum vereinfacht als Rohrsystem mit vorwiegend dichotomer Teilung vorstellen: Die Trachea als Generation 0 gabelt sich in zwei etwa gleich große Röhren (= Generation 1), diese wiederum in insgesamt 4, dann in insgesamt 8, 16, 32 Röhren und so fort bis zur letzten und 23. Generation. Die Gesamtzahl der Einzelröhren ergibt sich daraus mit:

$$N = 2^{23} - 1 = 8,4 \text{ Millionen}$$

Bei einer so großen Zahl ist es schwierig, über die Strömungsmechanik einer einzelnen Röhre innerhalb dieses komplizierten Systems konkrete Aussagen zu machen. Dennoch soll im folgenden versucht werden, die eigenen funktionellen Daten mit den morphometrischen Daten von WEIBEL (101) zu korrelieren, um

- 1) in einem "Längsschnitt" das Verhalten des Strömungswiderstandes von "zentral" nach "peripher" hin zu verfolgen;
- 2) in einem "Querschnitt" die Auswirkungen einer gleichmäßigen oder ungleichmäßigen Lichtungseinengung innerhalb einer Atemwegsgeneration zu erfassen.

Abb. 36 zeigt das Verhalten des Strömungswiderstandes in den Atemwegen einer gesunden Lunge vom Erwachsenen: Der Widerstand erreicht seinen höchsten Wert in der 5. und 6. Generation, welche anatomisch etwa den Subsegmentbronchien entspricht; dann fällt er kontinuierlich nach peripher ab und erreicht in den terminalen Bronchiolen seinen niedrig-

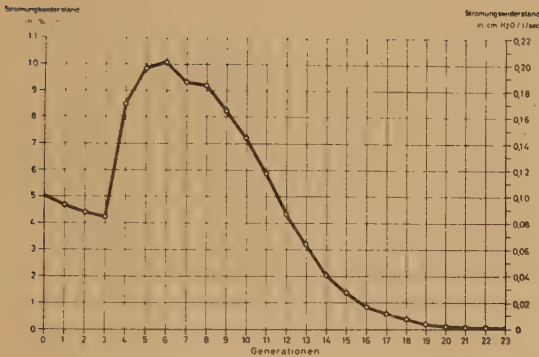
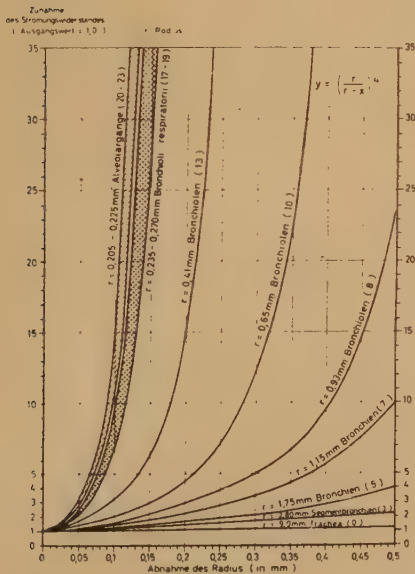


Abb. 36:
Strömungswider-
stand in den ein-
zelnen Atemwegs-
generationen

sten Wert - ein Befund, der mit intrabronchialen Druck-
messungen von MACKLEM et al. (57) einigermaßen korreliert.
Der Strömungswiderstand nimmt zur Lungenperipherie hin ab,
weil nach jeder Teilung der Gesamtquerschnitt der Luftwege
zunimmt; diese Beobachtung hatten vor WEIBEL bereits v.HAYEK
(40) und MILLER (71) ge-
macht.



Im Krankheitsfall rückt
das Segment mit dem höch-
sten Strömungswiderstand
nach distal. Das sei an
dem Modellbeispiel einer
in allen Atemwegsgenera-
tionen gleichmäßig ausge-
bildeten entzündlich-
ödematösen Schleimhaut-
schwellung erläutert. An-
genommen, der Radius (r)
würde dadurch überall um
150 μ reduziert, so zeigt
Abb. 37, daß in der Trachea
und in den großen Bronchien
nur eine unbedeutende Er-
höhung des Widerstandes

Abb. 37: Legende s. Text

gleiche Relation von verengten zu nicht verengten Luftwegen aufweisen soll. Aus dem Diagramm der Abb. 38 geht hervor, daß 78 % der Rohrlichtungen so gut wie vollständig verschlossen sein müßten, wenn der Strömungswiderstand auf 8 cm H₂O/l/sec ansteigen soll. Die in jeder Generation noch offenen 22 % reichen aus, um einen stärkeren Anstieg der Resistance zu verhindern. Selbst eine Verminderung der Rohrquerschnitte auf 1/10 der physiologischen Kapazität führt noch keinesfalls zum Zusammenbruch der Ventilation: Resistance werte von der dann resultierenden Größenordnung (16 cm H₂O/l/sec) sind bei Kranken mit schwerer obstruktiver Ventilationsstörung eine geläufige klinische Beobachtung. Stenosierende Vorgänge, die sich nur in einzelnen Abschnitten der Lungen abspielen, werden sich demnach atemmechanisch wenig bemerkbar machen.

Es darf allerdings nicht die für Abb. 38 notwendige theoretische Voraussetzung außer acht gelassen werden, daß immer nur hintereinandergeschaltete Röhren stenosiert oder offen sein sollen. In der Realität muß mit Kombinationsmöglichkeiten gerechnet werden: In der Generation $z=20$ sei z.B. die Hälfte der Lichtungen verschlossen; ähnlich verhalte es sich mit der vorgeschalteten Generation $z=19$, nur seien hier gerade diejenigen Luftwege verschlossen, hinter denen sich die noch offenen der darunterliegenden Generation $z=20$ befinden. Ergebnis: Ein gesamter "Querschnitt" wäre verschlossen; es könnte theoretisch überhaupt keine Luft mehr strömen. Je ähnlicher die klinischen Bedingungen diesem extremen Beispiel sind, umso höher fällt die plethysmographische Meßgröße der "totalen Resistance" nach ULMER (97) aus.

Um die komplizierte Strömungsmechanik zu vereinfachen, wurden bisher zwei Faktoren nicht berücksichtigt:

1. Die Strömung im Tracheobronchialbaum ist selbst bei Ruhe-Atmung nicht in idealer Weise laminar. Bei Strömungen von mehr als 0,8 l/sec nehmen die Turbulenzen derart zu, daß die Verteilung der Resistance auf die

einzelnen Generationen kaum noch übersehbar ist.

2. Der Tracheobronchialbaum ist kein starres Rohrsystem.

Der zweite Punkt spielt für die Dyspnoe des Patienten mit Atemwegsobstruktion eine verhängnisvolle Rolle (s. unten), hat aber gleichzeitig für den Hustenmechanismus eine wichtige physiologische Bedeutung (100). Die unter III/1 erläuterten Ergebnisse zeigen, daß die Weite der Bronchialkaliber eine Funktion sowohl der Lungengewebselastizität wie des Lungenvolumens sind. Je geringer die Retraktionskraft der Lunge, umso mehr dominiert an den Bronchiolen der nach innen gerichtete Muskeltonus über den nach außen gerichteten Zug des umgebenden Lungenparenchyms: Der Strömungswiderstand nimmt daher mit höherem Lebensalter zu. Je kleiner das Lungenvolumen, umso kleiner auch der Bronchialquerschnitt: Der Strömungswiderstand ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen (Abb.8); er nimmt während der Expiration zu, während der Inspiration ab (63).

Das entspricht den lange bekannten bronchographischen, bronchokinematographischen und bronchoskopischen Beobachtungen von BULLOWA u. GOTTLIEB (13), di RIENZO (86), STUTZ (91), STEINMANN (90) und anderen Autoren (41,60,46,36,105,29), wonach der Tracheobronchialbaum - besonders bei vertiefter Atmung - eindeutige atemsyncrone Kaliberschwankungen erkennen läßt. Dieses am Lungengesunden nachweisbare Phänomen vermag auch beim Kranken mit Bronchialobstruktion ein Überwiegen des expiratorischen über den inspiratorischen Strömungswiderstand zu bewirken; es reicht aber nicht aus, um die klinische Beobachtung der expiratorischen Dyspnoe allein zu erklären. Dafür werden in der Literatur andere Mechanismen diskutiert, welche als Bronchiolen- (30,64,57,1), Bronchial- (55,53,52,103,92) und Tracheal-"Kollaps" (42,43) oder auch als "check-valve"-Mechanismus (18,20) bezeichnet werden.

Ein "Kollaps" der Luftwege setzt voraus, daß der Außendruck den Innendruck übersteigt. Als Modellversuch zur Erklärung dieses Vorgangs kann die durch Muskelkraft forcierte Expiration angesehen werden: Dabei kommt es auch beim Lungen- gesunden zu einer Kompression der intrathorakalen Luftwege, die eine Zunahme des Luftstroms über einen bestimmten Wert hinaus limitiert. Theoretische Grundlage für die Interpretation der eigenen Versuchsergebnisse bei der forcierten Expiration des Gesunden, des Patienten mit Atemwegsobstruktion und des Gesunden im experimentellen Bronchospasmus (Abschnitt III/2-3) soll das Konzept des "Equal-pressure-point" von MACKLEM und MEAD (58,67) sein, welches an Hand der Abbildung 39 erläutert wird.

Bei ruhiger Expiration herrscht innerhalb der Luftwege ein etwas höherer Druck als außerhalb von ihnen. Erst an der Mundöffnung sind Außen- und Innendruck gleich hoch. Bei maximal forcierter Expiration steigt nun der Druck im Pleuraspalt - also der auf die gesamte Lunge einschließlich der Atemwege wirkende Außendruck - steil auf hochpositive Werte an (in Abb. 39 sind es 40 cm H₂O). Während im Thorax dieser

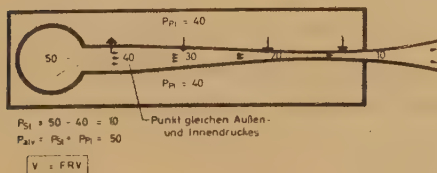
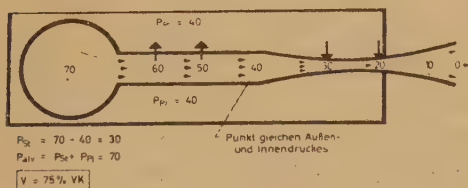


Abb. 39:
 Equal-pressure-point-Konzept für die Strömungsmechanik der forcierten Expiration, oben bei hohem aktuellen Lungenvolumen (75 % der Vitalkapazität), unten bei geringem aktuellen Lungenvolumen (FRV = funktionelles Residualvolumen). Weitere Erläuterungen im Text.

hohe Druck aufgebaut wird, "wandert" der Punkt gleichen Außen- und Innendrucks ("Equal-pressure-point") von der Mundöffnung schnell stromaufwärts zur Gegend des höchsten Strömungswiderstands; das ist nach Abb. 36 der Bereich der Subsegmentbronchien. Damit ist der maximale Fluß erreicht: Die Strömung wird von nun an nicht mehr durch die Muskelkraft, sondern **a l l e i n** von der Retraktionskraft der Lungen einerseits und der Resistance zwischen Alveolen und dem Punkt gleichen Außen- und Innendrucks andererseits bestimmt. Im Beispiel der Abb. 39 (oben) setzt sich der Alveolardruck (P_{alv}) von 70 cm H_2O zusammen aus dem Retraktionsdruck (P_{st}) von 30 cm H_2O und dem Pleuradruck (P_{pl}) von 40 cm H_2O . Aus dem ersten Abschnitt - von den Alveolen zum Punkt gleichen Außen- und Innendrucks - ist der Transmuraldruck stets positiv: Die Luftströmung ist bis hierher das Ergebnis der Lungenretraktionskraft. Auf dem zweiten Abschnitt - vom Punkt gleichen Außen- und Innendrucks bis zur Trachea in Höhe der Thoraxapertur - ist der Transmuraldruck stets negativ: Die Strömung geht hier auf den Pleuradruck zurück.

Die eigenen Meßergebnisse lassen sich folgendermaßen auslegen:

1. Der maximal mögliche Flow nimmt bei gleichhohem Pleuradruck mit dem aktuellen Lungenvolumen ab (Abb. 21), da auch die Retraktionskraft abnimmt und der Punkt gleichen Außen- und Innendrucks dadurch näher an die Alveolen heranrückt (s. Abb. 39 unten). Die Strecke negativen Transmuraldrucks, in der eine Kompression der Atemwege erfolgt, wird länger; das bedeutet: Zunahme des Strömungswiderstandes. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von amerikanischen Autoren überein, welche die Beziehung zwischen Ösophagusdruck und Strömung unter forcierter Ausatmung bei konstantem Volumen - in Form sog. Iso-volume-Flow-Pressure-Curves - untersucht haben (30, 47, 48, 49, 67, 83, 9).

2. Der bei einem bestimmten Pleuradruck maximal mögliche expiratorische Flow ist gering, wenn die Retraktionskraft der Lungen vermindert ist; das trifft für die Alterslunge, besonders aber für die Emphysemlunge zu. Auch dadurch wird die komprimierbare Strecke verlängert. Als zusätzlicher Faktor wird für das Emphysem eine Wandschwäche der kleinen Luftwege diskutiert (85,2,56,103). Gelegentlich kommt auch eine erhöhte Kompressibilität der knorpeltragenden Bronchien (55,53,52) und sogar der Trachea (42,44) in Betracht.
3. Patienten mit Atemwegsobstruktion und Lungengesunde im experimentellen Bronchospasmus zeigen bei forcierter Ausatmung einen verminderten expiratorischen Flow, weil der Strömungswiderstand des peripheren Abschnitts erhöht ist, dadurch in den Atemwegen ein schnellerer Druckabfall erfolgt und somit der Punkt gleichen Außen- und Innendrucks wiederum näher an die Alveolen heranrückt.
Fortsetzung s. Punkt 1.

Durch dieses Konzept kann nur schwer erklärt werden, weshalb es bei den beiden lungengesunden Probanden Bl. und Schw. (Nr. 5 und 6 in Abb. 22) aus der Totalkapazität heraus trotz sehr hohen Pleuradrucks von + 66 und + 67 cm H₂O nicht zu einem Kompressionseffekt am Tracheobronchialbaum kam. Hypothese: Bei sehr hohem aktuellen Lungenvolumen (bei Bl. 6000 ml, bei Schw. 7000 ml) liegt der Retraktionsdruck nur wenig unter dem Pleuradruck; die Differenz wird zu klein, um die Luftwege noch komprimieren zu können. Abb. 22 zeigt, daß die beiden Versuchspersonen bei geringeren Lungenvolumina - und somit höherer Druckdifferenz zwischen Retraktionsdruck und Pleuradruck - ein Kompressionsphänomen auslösen konnten.

Das Druck-Strömungs-Verhalten bei der forcierten Expiration läßt sich mit der ganzkörperplethysmographischen Resistancemessung kontinuierlich erfassen: Durch das Kompressionsphänomen entsteht im Druckströmungsdiagramm ein "Kippen"
der

Kurve zur Druckachse hin, weil der Strömungswiderstand plötzlich größer wird. Er nimmt umso stärker zu, je höher der Pleuradruck in den positiven Bereich hinein ansteigt. Der pleurale Schwellendruck, bei dem gerade eben ein Kipp-Phänomen auftritt, betrug in der eigenen Meßreihe für ein mittleres Lungenvolumen ($FRV + AV$) $28,3 \text{ cm H}_2\text{O} \pm 6,8$. Dieser Wert paßt in der Größenordnung gut zu dem von MEIER-SYDOW (68) mit anderer Methodik gefundenen Wert von $31,8 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Unter den Bedingungen einer Atemwegsobstruktion vermögen bereits erheblich geringere Pleuradrucke einen Kompressions-effekt zu bewirken: Im experimentellen pharmakodynamischen Bronchospasmus (mittlere Resistance $8,4 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$) ließ sich eine deutliche Erniedrigung des pleuralen Schwellendrucks auf $9,0 \text{ cm H}_2\text{O} \pm 2,2$ beobachten. Als Erklärung für diesen Befund, welcher von HARTUNG (39) auch an der isolierten Leichenlunge erhoben wurde, kommt die bei generalisierter Atemwegsobstruktion veränderte Verteilung des Strömungswiderstandes auf die einzelnen Atemwegsgenerationen in Betracht. Das Segment mit dem höchsten Widerstand und somit auch stärksten Druckabfall rückt stromaufwärts; es befindet sich nicht mehr in den zentralen, sondern in den peripheren Luftwegen (vgl. Abb. 37). Folge: Der transmurale Druck gerät in den noch nicht durch Knorpelringe gestützten Bronchiolen bereits in den negativen Bereich; der Kompressionseffekt erfordert daher keinen so hohen pleuralen Schwellendruck wie bei einem normalweiten Tracheobronchialbaum.

Verbindet man die im Abschnitt III/3 zusammengestellten Meßergebnisse mit dem theoretischen Konzept des Equal-pressure-point der Abb. 39, so hängt die Zunahme des Strömungswiderstandes bei der expiratorischen Atemwegskompression (R') von 4 Größen ab:

- 1) dem bei Ruhe-Atmung vorhandenen Resistancewert R_0 ;
- 2) der Höhe des Pleuradrucks = Ösophagusdrucks P_{oes} ;
- 3) dem reziproken Wert des aktuellen Lungenvolumens (V^{-1});

- 4) dem reziproken Wert der Retraktionskraft, das ist die Compliance ($E^{-1} = C$).

$$R' = F(R_o, P_{oes}, V^{-1}, C)$$

Bei Kranken mit Atemwegsobstruktion zeigt der expiratorische Kurventeil des Druckströmungsdiagramms schon unter Ruheatmung einen formal ähnlichen Kippeffekt, wie er bei Lungengesunden erst unter maximal forcierter Ausatmung auftritt. Das scheint für den gleichen Entstehungsmechanismus zu sprechen, mag er nun Atemwegskompression, Ventilmechanismus oder Tracheobronchialkollaps genannt werden. Grundvoraussetzung für diesen Mechanismus ist aber der Nachweis, daß bei Kranken mit expiratorischem Kippen der Pleuradruck schon bei Ruheatmung den Atmosphärendruck überschreitet; nur dann können die Luftwege komprimiert werden, und nur dann trifft auch die oben angegebene Funktion zu.

Dieser Nachweis konnte erbracht werden: Bei 11 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchialobstruktion fand sich ein expiratorischer Anstieg des Pleuradrucks über den Atmosphärendruck hinaus. Der Betrag war aber so gering (+1,0 bis +3,5 cm.H₂O), daß eine a l l e i n dadurch ausgelöste Atemwegskompression nicht ohne weitere Hilfsmechanismen verständlich ist. Die eigenen Meßergebnisse zeigen in diesem Punkt eine deutliche Diskrepanz zu den Vorstellungen der meisten Autoren: DAYMAN (18), FRY et al. (30), KOBLET u. WYSS (53), ANDERSON u. FORAKER (2), ZEILHOFER (106), GAYRARD et al. (35), SCHERRER (88), MELLINS et al. (69) unterstellen, daß bei Kranken mit Atemwegsobstruktion während der Expirationsphase höher positive Drucke auftreten.

Die fehlende Übereinstimmung geht wahrscheinlich auf methodische Probleme der Ösophagusdruckmessung zurück. Man bedient sich dabei eines luftgefüllten Gummiballons (s. Ab-

schnitt II/2), der zusammen mit der Ösophaguswand, die ihn umgibt, ein elastisches System mit einer nur für den Ballon, nicht aber für den Ösophagus bekannten Druck-Volumen-Charakteristik darstellt (63). Relativ-Drucke, z.B. die atemsynchronen Druckdifferenzen, werden von diesem System ausreichend genau wiedergegeben. Dagegen ist die Messung des Absolutdrucks sehr schwierig: Ungünstige Ballonvolumina müssen zu erheblichen Fehlmessungen führen, die sich vorwiegend "nach oben hin" auswirken. Bei einem Intrathorakaldruck von ± 0 kann z.B. ein scheinbar positiver Druck gemessen werden, welcher im Grunde Folge des Tonus der Ösophaguswand und der Retraktionskraft des gedehnten Gummiballons ist. Bei der eigenen Versuchsreihe wurde der Ballon nach dem Vorschlag von WELLER u. REIF (102) erst in situ mit Luft aufgefüllt und in einem zeitraubenden Verfahren dasjenige Ballonvolumen ermittelt, bei welchem die elastischen Kräfte von Ösophagus + Ballon = Null sind. Demgegenüber konnten die oben zitierten Autoren nicht sicher sein, ob sie wirkliche Absolutdrucke registriert haben.

Mit den von der Methodik her identischen Messungen der Arbeitsgruppe von ULMER (98) stimmen die eigenen Ergebnisse gut überein. ULMER et al. haben sowohl bei tierexperimenteller Stenoseatmung als auch bei Kranken mit Atemwegsobstruktion zeigen können, daß selbst unter stark erhöhtem Bronchialwiderstand ein auffallend geringer Anstieg des absoluten Intrathorakaldrucks in den positiven Bereich hinein stattfindet.

Theoretisch ist die Möglichkeit gegeben, daß auch der gemessene Druck von $+1,0 - +3,5$ cm H_2O schon eine expiratorische Einengung der kleinsten Luftwege bewirken könnte - nämlich dann, wenn das Kräftegleichgewicht zwischen dem nach innen gerichteten Bronchiolentonus und dem nach außen gerichteten Zug des Lungengewebes grob gestört ist. Diese Situation wird z.B. für das obstruktive Emphysem disku-

tiert (85,56,103,2): Die "Verspannung" der Bronchiolen im Lungengerüst müßte dabei so schlaff sein, daß schon ein Außendruck von ± 0 die kleinsten Luftwege nicht mehr offen zu halten vermag.

Die Veränderung des Druckströmungsdiagramms unter bestimmten Atemmanövern spricht für diese Möglichkeit (s. Abschnitt III/3 d). Bei Kranken mit obstruktivem Emphysem kann das expiratorische Kippen beseitigt werden durch

- 1) künstliche Verschiebung der Atemmittellage "nach oben" bzw. des Pleuradrucks "nach unten" (s. Abb. 28);
- 2) Vorschalten einer zusätzlichen Stenose vor die Mundöffnung, mit der eine Verlängerung der Expiration und eine Abnahme des Flow verbunden ist (s. Abb. 30);
- 3) willkürliche Verlängerung der Expirationszeit und Verringerung der expiratorischen Strömung (s. Abb.29).

Bei diesen Manövern werden wahrscheinlich die kleinen Luftwege durch Erhöhung des Transmuraldrucks am "Kollabieren" gehindert. Die Erhöhung des Transmuraldrucks kommt zustande

- bei 1) durch Erniedrigung des Pleuradrucks + Erhöhung der Retraktionskraft durch stärkere Vordehnung,
- bei 2) durch Verschiebung des "flow limiting segment"(31) zur Mundöffnung hin (= Erhöhung des intrabronchiolären Drucks),
- bei 3) durch Erniedrigung des Pleuradrucks.

Die klinische Anwendung dieser Beobachtungen sollte sich in einer sinnvollen Atemgymnastik niederschlagen. Der Patient mit Atemwegsobstruktion muß dazu angehalten werden, tief einzuatmen und dann möglichst langsam auszuatmen. Keinesfalls darf die Expiration durch Betätigung der Bauchpresse forciert werden, weil es dann unweigerlich infolge Atemwegskompression zu einem Anstieg des Bronchialwiderstands und einer Zunahme der Atemarbeit kommen würde. Die Möglichkeit, einen Bronchiolenkollaps durch eine vor den

Mund geschaltete zusätzliche Stenose zu verhindern, wird von manchen Emphysem-Patienten unbewußt wahrgenommen, indem sie während der Ausatmung die Lippen spitzen. Für die maschinelle Beatmung von Kranken obstruktiver Ventilationsstörung ergibt sich die Konsequenz, keinesfalls in der Expirationsphase mit einem subatmosphärischen Systemdruck ("Unterdruck") zu beatmen, weil auch dadurch der trans-bronchiale Druck negativ werden und so den Bronchiolenkollaps auslösen kann.

Für die im klinischen Krankengut sehr seltenen Fälle, bei denen man die expiratorische Lichtungseinengung in den Bereich der Trachea lokalisieren kann, ergibt sich die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung: Die schlaffe Pars membranacea tracheae kann durch Implantation eines Knochen-spans geschient und so am Kollabieren gehindert werden (43).

Die Expiration bleibt bei Patienten mit Atemwegsobstruktion ein vorwiegend passiver Vorgang, an dem die Bauchmuskulatur allenfalls gering beteiligt ist; der bei Ruhe-Atmung zu messende Pleuradruck müßte sonst höher in den positiven Bereich ansteigen. Das widerspricht der Ansicht vieler Autoren (18,30,53,2,106,35,88,69), wird aber durch Analysen des expiratorischen Fluß-Volumen-Quotienten u.a. von MEIER-SYDOW (68) und durch elektromyographische Untersuchungen der Bauchmuskulatur von PETIT (80) gestützt.

Diese Aussage gilt n i c h t für extreme Zustände - etwa den Status asthmaticus mit Strömungswiderständen von mehr als 20 cm H₂O/l/sec; sie gilt ebenso nicht für die Atmung bei körperlicher Belastung. Unter diesen beiden Bedingungen treten nach eigenen Messungen Pleuradrucke von 5-12 cm H₂O auf, die nur durch aktiv forcierte Expiration zustandekommen können. Das läßt sich im Elektromyogramm nachweisen (80). Bei Druckwerten der gemessenen Größenordnung ist eine expiratorische Atemwegskompression durchaus verständlich. Das gilt für alle Patienten mit sehr hohem Bronchial-

widerstand, besonders aber für Kranke mit obstruktivem Emphysem: Bei ihnen genügt eine nur leichte Zunahme des Pleuradrucks, wie sie z.B. durch Steigerung der Atemfrequenz zustande kommt, um das expiratorische Kippen im Druckströmungsdiagramm zu verstärken (s. Abb. 24). Dagegen kann für die Mehrzahl der Patienten mit Resistance-Werten zwischen 5 und 15 cm H₂O/l/sec das expiratorische Strömungsverhalten unter Ruheatmung nicht auf eine Kompression der Luftwege zurückgeführt werden.

Die an einem Lungenmodell gewonnenen Druckströmungsdiagramme weisen in eine andere Richtung (s. Abschnitt III/2 c); sie führt zum Ausgangspunkt dieser Diskussion - nämlich der Vielgiedrigkeit des Tracheobronchialbaums - zurück. Man kann das für den Gesunden weitgehend zutreffende Alveolen-Bronchus-Modell der Abb. 39 nicht ohne grobe Vereinfachung auf den Zustand der obstruktiven Ventilationsstörung übertragen. Man muß sich vielmehr zahlreiche Alveolen-Bronchus-Modelle vorstellen, die infolge unterschiedlicher Stenose (R) oder unterschiedlicher Elastizität (E) eine jeweils andere Strömungscharakteristik aufweisen. Es handelt sich um eine in Bezug auf die Zeit exponentielle Funktion, die am besten durch den Begriff der Zeitkonstante definiert ist; das ist die Zeit, in der sich eine Alveole auf $1/e$ (ca. 37 %) des Füllvolumens entleert hat. Die Zeitkonstante ist umso höher, je stärker der Bronchus stenosierte und je geringer die Elastizität oder je höher die Compliance der Alveole ist: Hoher Strömungswiderstand (R) und hohe Compliance (C) bedeuten eine Funktionseinheit mit hoher Zeitkonstante (Zeitkonstante = $R \cdot C$) (77). Die eigenen Modellversuche stimmen mit ähnlichen Experimenten von JAEGER (50) überein, wonach durch eine Kombination unterschiedlicher R-C-Glieder Druckströmungsdiagramme gewonnen werden können, die den Kurven von Patienten mit Atemwegsobstruktion sehr ähnlich sind.

Danach erfordert das Auftreten eines expiratorischen Kippens nicht unbedingt einen positiven Intrathorakaldruck: Der erste Abschnitt vom Beginn der Ausatmung bis zum maximalen expiratorischen Flow ist sehr kurz (1/10 bis 1/5 der gesamten Expirationszeit). In dieser Zeit haben sich die wenig stenosierte Lungenabschnitte dank ihrer geringen Zeitkonstante weitgehend entleert. Von jetzt an machen sich im Kurvenverlauf mehr und mehr die stärker stenosierte Lungenabschnitte bemerkbar; der "momentan" vom Plethysmographen erfaßte Strömungswiderstand nimmt scheinbar zu, und die Kurve kippt zur Druckachse hin. Der Kipp-Effekt hört auf, während die Lungenabschnitte mit der höchsten Zeitkonstante noch immer nicht entleert sind, in den wenig stenosierte, längst entleerten Abschnitten aber schon die Inspirationsphase begonnen hat. Beobachtungen am Lungenmodell bestätigen die theoretische Erwartung (77), daß in dieser Zeit Luft von den noch unter positivem Druck stehenden, unvollständig entleerten Alveolen in die bereits unter negativem Druck stehenden, wenig stenosierte Alveolen "pendelt".

Aus dem Zustand der "inhomogenen" Obstruktion resultiert eine ventilatorische Verteilungsstörung. Der Extremfall ungleichmäßiger Ventilation wird erreicht, wenn die Strömung in einzelnen Kompartimenten zeitweise gegen Null strebt. Das trifft z.B. für das im Abschnitt III/4 näher ausgeführte Phänomen der "gefangenen Luft" oder des "Air-trapping" zu. Übersteigt das Volumen der mit gefangener Luft aufgeblähten, kaum ventilierte Lungenabschnitte ein Mindestmaß, so macht sich im Druckströmungsdiagramm ein inkonstanter Nullpunktdurchgang bemerkbar (ΔP_{ao} nach ULMER (97)). Als Modellbeispiel für diesen Effekt kann der Pneumothorax gelten (s. Abb.40): Auf einer der beiden Thoraxseiten befindet sich ein extrapulmonal gelegenes, also nicht ventiliertes Gasvolumen, das atemsynchron gedehnt und komprimiert wird. Es nimmt an den atmungsbedingten Druckschwankungen

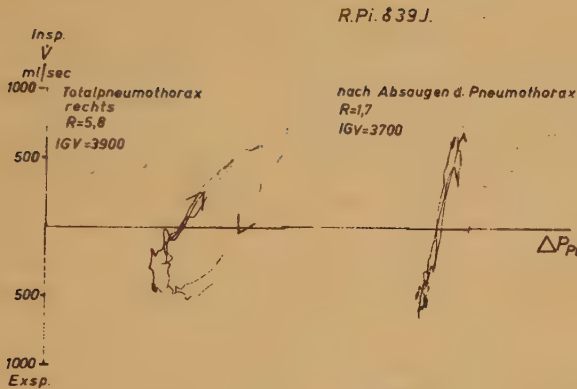


Abb. 40:
Schleifenbil-
dung des
Druckströmungs-
diagramms
durch Pneumo-
thorax.

der Plethysmographenkammer teil, ohne daß eine am Mund meßbare Strömung resultiert.

Das Air-trapping ist aus der Differenz zwischen ^{dem} plethysmographisch zu messenden IGV und dem mit anderen Methoden bestimmbar^{en} FRV bereits von anderen Autoren nachgewiesen worden (22,27,94,84). Durch die Versuche mit 131-Jod-Albumin konnten die geblähten, kaum ventilierten Lungenbezirke nunmehr auch lokalisiert werden. Kritik an der angewandten Methodik: Ein Passagehindernis für ein relativ visköses Aerosol braucht nicht unbedingt für die Atemluft auch schon ein Passagehindernis bedeuten. Zur Klärung dieser Frage bieten sich Untersuchungen mit einem gasförmigen Isotop an.

Wie ist es möglich, daß Luft hinter einer Atemwegsstenose "gefangen" wird?

Die mehr als 1 Jahrhundert alten Vorstellungen von LAENNEC (54) und BIERMER (7) zielen auf einen Ventilmechanismus durch Bronchialschleim hin. Das mag in vielen Fällen zutreffen; nach dem eigenen Krankengut kommt ein Air-trapping

aber auch bei Emphysempatienten ohne Sputum ("trockene" Obstruktion) vor. Eine andere in der Literatur diskutierte Möglichkeit ist die nachlassende Verspannung der kleinsten Luftwege beim Emphysem (85,256,103): Durch eine tiefe Inspiration wird die Lichtung infolge Erhöhung des transmuralen Drucks kurz geöffnet; expiratorisch fällt sie wieder zusammen. Es ist im Grunde dieselbe Vorstellung, mit der das expiratorische Kippen beim Emphysemkranken interpretiert wurde.

Das Air-trapping läßt sich besonders eindrucksvoll bei der stark forcierten Ausatmung nachweisen. Lungengesunde zeigen dabei zwar auch einen deutlichen Kompressionseffekt am Tracheobronchialbaum; die Luftwege werden dadurch jedoch nicht vollständig verschlossen. Die im Teil III/3 c beschriebene Versuchsanordnung läßt dagegen bei älteren Patienten mit obstruktivem Emphysem einen völligen Verschuß von Atemwegen nachweisen. Dabei bleiben erhebliche Luftmengen in den Lungen "gefangen".

Einschränkend muß betont werden: Das Versuchsmodell der forcierten Expiration, das besonders von amerikanischen Autoren bevorzugt worden ist (30,31,47,48,9,67,83), läßt sich **n i c h t** mit der Arbeitshyperventilation (34,76) und noch weniger mit der Ruhe-Ventilation vergleichen. Sie kann allenfalls als globale Prüfung für den "Funktionszustand" der kleinen Atemwege angesehen werden, wie es in jüngster Zeit auch Schweizer Autoren (51) empfohlen haben.

Wenn die Expirationsphase trotz eines erhöhten bronchialen Strömungswiderstandes noch weitgehend ohne zusätzliche Muskelkraft ablaufen soll - welche mechanischen Adaptationsmöglichkeiten stehen dafür zur Verfügung?

Im wesentlichen kommen zwei Mechanismen in Betracht:

1. Während der Inspirationsphase wird mehr Energie in das elastische System Lunge-Thorax "gesteckt", indem es in eine höhere Dehnungslage gebracht wird.

2. Die Expirationsdauer wird verlängert.

Diese beiden Phänomene sind als Zunahme des funktionellen Residualvolumens bzw. des intrathorakalen Gasvolumens und als Verlängerung des Atemzeitquotienten sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Atemwegsobstruktion nachweisbar. Aus den Meßergebnissen während des akuten experimentellen Bronchospasmus (Teil III/5 b) ergibt sich, daß nicht allein die Resistance (R), sondern ebenso das intrathorakale Gasvolumen (IGV) zunimmt. Dieser Befund ist auch durch Ergebnisse anderer Autoren belegt (17,8,3,99). Das IGV nimmt umso mehr zu, je höher die Lungen-Compliance (C) ist und je weniger Zeit für die Expiration zur Verfügung steht, d.h. heißt je höher die Atemfrequenz^(f) ist (vgl. Abb. 34):

$$\text{IGV} = F(R, C, f)$$

Die Entstehung eines Volumen pulmonum auctum kann von der Strömungsmechanik her zunächst als ein sinnvoller Anpassungsvorgang gedeutet werden. Gelingt es damit nicht, einen genügend hohen expiratorischen Alveolardruck zu ermöglichen, so kommt es allmählich zu einem Mißverhältnis zwischen dem maximal möglichen Flow und der zur Verfügung stehenden Expirationszeit. Der Proband versucht, die Ausatmung willkürlich zu forcieren. Dieser Versuch ist vergeblich, weil dabei der Pleuradruk in den positiven Bereich ansteigt und die oben diskutierte Atemwegskompression eintritt. In diesem Circulus vitiosus liegt wahrscheinlich der Schlüssel zum Verständnis des subjektiven Gefühls der expiratorischen Dyspnoe.

Die im a k u t e n Experiment gewonnenen Meßergebnisse lassen nur vorsichtige Analogieschlüsse auf die Auswirkungen einer c h r o n i s c h e n Atemwegsobstruktion zu.

In Übereinstimmung mit Befunden von ULMER et al. (100) ist die Überdehnung der Lungen selbst dann noch partiell reversibel, wenn die Obstruktion der Luftwege bereits über Jahre hinweg besteht; das beweisen die ganzkörperplethysmographischen Messungen des intrathorakalen Gasvolumens unter pharmakodynamischer Bronchospasmolyse (vgl. Abb. 35). Es muß aber befürchtet werden, daß ein dauernd erhöhter Alveolardruck früher oder später doch zum irreversiblen broncho-stenotischen Emphysem führt. In der Pathogenese des obstruktiven Lungenemphysems könnte somit die gestörte Strömungsmechanik am Anfang stehen.

V. Zusammenfassung

Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der tracheobronchialen Strömungsmechanik ist die Resistance. Sie kann mit der meßtechnisch aufwendigen, aber den Kranken kaum belastenden Ganzkörperplethysmographie bestimmt werden. Das Prinzip der Methode beruht auf dem Boyle-Mariotteschen Gesetz, welches nur auf isotherm ablaufende Druck-Volumen-Änderungen eines Gases angewandt werden kann. Durch Untersuchungen an 8 lungengesunden Probanden wird bewiesen, daß die Bedingung der Isothermie in der Lunge gegeben ist.

Bei Ruhe-Atmung betrug die Resistance in einem Kollektiv von 181 lungengesunden Männern und Frauen im Alter von 20-30 Jahren im Mittel $1,80 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec} \pm 0,04$. Gegenüber Erwachsenen fand sich in einer Gruppe von 80 lungengesunden Kindern im Alter von 5-11 Jahren ein deutlich höherer Strömungswiderstand: Im Mittel war die Resistance des 10-jährigen Kindes etwa doppelt, diejenige des 5-jährigen Kindes sogar dreimal so hoch wie die mittlere Resistance des jungen Erwachsenen. An 147 lungengesunden Probanden der Altersgruppe 60-92 Jahre ließ sich nachweisen, daß der Bronchialwiderstand in höherem Lebensalter im Mittel um 37 % ansteigt. Als Erklärung für diesen Befund wird ein Nachlassen der Retraktionskraft der Lungen diskutiert.

Das intrathorakale Gasvolumen (IGV), welches plethysmographisch zusammen mit der Resistance gemessen werden kann, verhielt sich bei den Lungengesunden umgekehrt proportional zum Bronchialwiderstand: Je höher das IGV, umso niedriger die Resistance.

Bei Kranken mit obstruktiver Ventilationsstörung wurde der Bronchialwiderstand gegenüber Gesunden auf das 2-20-fache erhöht gefunden. Das plethysmographisch registrierte Druck-strömungsdiagramm zeigt bei Atemwegsobstruktion charakteristische Formabweichungen mit Schleifenbildung und expiratorischem "Kippen" der Kurve zur Druckachse hin. Mit dem

Ziel, die strömungsmechanischen Ursachen dieses Phänomens zu studieren, wurden bei 14 Patienten mit chronischer Atemwegsobstruktion unter Ruhe-Atmung, forcierter Expiration und anderen Atemmanövern sowie bei 25 Lungengesunden unter forcierter Expiration und im akuten experimentellen Bronchospasmus synchrone Resistance-, Flow- und Ösophagusdruckmessungen durchgeführt. Mit Hilfe eines Lungenmodells wurden strömungsmechanische Bedingungen nachgeahmt, mit denen pathologische Druckströmungsdiagramme zu registrieren sind.

Es ließ sich nachweisen, daß jeder Vorgang, der während der Ausatmung eine funktionelle Einengung der Atemwege bewirkt (z.B. beim Lungengesunden ein starker intrathorakaler Druckanstieg durch willkürliche Forcierung der Expiration), das Kipp-Phänomen im Druckströmungsdiagramm auszulösen vermag. Auf Grund der Beobachtungen am Lungenmodell kann das aber nicht als alleinige Ursache des expiratorischen Kippens angesehen werden. Nach Erläuterung aller Einzelbefunde und Vergleich mit Angaben aus der Literatur werden folgende Möglichkeiten diskutiert:

1. Das expiratorische Kippen bei Kranken mit Atemwegsobstruktion ist Ausdruck einer inhomogenen Ventilation mit unterschiedlich hohen Zeitkonstanten in den einzelnen Lungenkompartimenten.
2. Das Atemwegs-Segment mit dem höchsten Strömungswiderstand, welches nach Korrelation der eigenen Messergebnisse mit den anatomischen Befunden von WEIBEL (101) beim Lungengesunden in den Bereich der Subsegmentbronchien zu lokalisieren ist, verlagert sich bei Patienten mit Atemwegsobstruktion in die Peripherie des Tracheobronchialbaums. Dadurch wird in der Expirationsphase zu der vorhandenen anatomischen zusätzlich eine funktionelle, "dynamische" Einengung möglich.
3. Der Grad dieser Einengung wird durch die Höhe des Intra-thorakaldrucks und durch die aktuelle Retraktionskraft der Lungen bestimmt. Gelingt es dem Patienten, mit einer willkürlich veränderten Atemtechnik diese beiden Parameter günstig zu beeinflussen, so kann das Kippen im Druck-

strömungsdiagramm zum Verschwinden gebracht und die Resistance vermindert werden.

4. Bei Arbeitshyperventilation - unter besonders hochgradiger Obstruktion auch schon bei Ruhe-Atmung - kann expiratorisch ein positiver Druck von 5-12 cm H₂O im Thorax nachgewiesen werden, welcher eine Kompression der Atemwege ermöglicht. Unter Ruhe-Atmung läuft dagegen bei den meisten Kranken - entgegen einer weitverbreiteten Ansicht - die Expiration noch weitgehend passiv ab; nach der eigenen Ergebnissen steigt der Intrathorakaldruck mit im Mittel +2,0 cm H₂O nur sehr gering in den positiven Bereich hinein an. Ein funktionell bedeutsames Kompressionsphänomen kann dadurch wahrscheinlich nicht zustandekommen.
5. Das expiratorische Kippen des Druckströmungsdiagramms tritt besonders dann auf, wenn eine Wandschwäche der Atemwege anzunehmen ist, z.B. bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem. Dieses Phänomen ist in der Literatur als Bronchiolen-, Bronchial- oder Tracheobronchial-"kollaps" bekannt.

Der abschließende Teil der Arbeit befaßt sich mit den Folgen der Atemwegsobstruktion. An 308 Kranken mit chronischer Atemwegsobstruktion und an 25 Lungen-gesunden im akuten experimentellen Bronchospasmus wird nachgewiesen, daß die veränderte bronchiale Strömungsmechanik zu einer Überblähung der Lungen führt, mit der wiederum das subjektive Gefühl der Atemnot eng zusammenhängt.

Aus den im akuten Versuch gewonnenen Ergebnissen wird für die Pathogenese des obstruktiven Emphysems abgeleitet, daß die Obstruktion die Ursache, das Emphysem die Folge ist.

A n h a n g : Berechnung der Kurven in Abb. 36, 37 und 38

Symbole:

z = Generation (0-23)
 r = Radius der einzelnen Röhren
 l = Länge der einzelnen Röhren
 n = Zahl der Rohrquerschnitte in einer Generation
 R_t = Gesamtwiderstand der Tracheobronchialbaums
 R_z = Widerstand in einer Generation
 a = Prozentsatz verengter Rohre in einer Generation
 b = Vielfaches von R_z (s.u.)
 c = Vielfaches von R_t (s.u.)
 k = Konstante

zu Abb. 36:

Der Strömungswiderstand der einzelnen Generationen wurde aus den morphometrischen Befunden von WEIBEL (101) nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz errechnet:

$$R = k \cdot \frac{1}{r^4}$$

Danach verhalten sich die Strömungswiderstände zweier Röhren zueinander wie die Quotienten aus ihrer Länge und der vierten Potenz des Radius:

$$R_1 : R_2 = \frac{l_1}{r_1^4} : \frac{l_2}{r_2^4}$$

zu Abb. 37:

Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz ist der Strömungswiderstand R_1 bei konstanter Länge und konstanter Gasviskosität umgekehrt proportional der vierten Potenz des Radius der durchströmten Röhren. Bei Verkürzung um den Betrag x resultiert als neuer Strömungswiderstand R_2 :

$$R_2 = \left(\frac{r}{r-x} \right)^4 \cdot R_1$$

zu Abb. 38:

Für den Gesamtwiderstand von nebeneinandergeschalteten Röhren gilt:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} \dots + \frac{1}{R_n}$$

Es soll errechnet werden, wieviel % der Rohrlichtungen einer oder mehrerer Generationen um wieviel % ihres Radius eingeengt sein müssen, damit der neue Strömungswiderstand $c \cdot R_t$ resultiert.

$$\frac{1}{c} = \frac{1}{n \cdot R_z \cdot b} \cdot n \cdot \frac{a}{100} + \frac{1}{n \cdot R_z} \cdot n \cdot \frac{100-a}{100}$$

Nach Auflösung:

$$b = \frac{a \cdot c}{100 \cdot R_z - c(100-a)}$$

b gibt an, um das Wievielfache der Strömungswiderstand in den an der Stenosierung beteiligten Röhren erhöht sein muß, damit sich die neue Gesamt-Resistance $c \cdot R_z$ ergibt. Der neue Radius r_n , den diese Röhren haben müssen, läßt sich folgendermaßen errechnen:

$$\frac{r^4}{r_n^4} = b; \quad r_n = r \cdot b^{-\frac{1}{4}}$$

Unter Verwendung der vorletzten Gleichung ergibt sich:

$$r_n = r \cdot \left(\frac{a \cdot c}{100 \cdot R_z - c(100-a)} \right)^{-\frac{1}{4}}$$

Für das Diagramm in Abb. 38 wird $r-r_n$ in % von r benötigt:

$$r-r_n (\text{in \% von } r) = 100 - 100 \left(\frac{a \cdot c}{100 \cdot R_z - c(100-a)} \right)^{-\frac{1}{4}}$$

a ist die Variable von r_n , die übrigen Größen sind Konstanten.

L i t e r a t u r

1. ALPERS, J.H., and A.R.GUYATT:
Significance of a looped appearance of the flow : alveolar pressure relationship of the lung as examined by the whole body plethysmograph.
Clin. Sci. 33, 1 (1967)
2. ANDERSON, A.E., and A.G.FORAKER:
Relative dimensions of bronchioles and parenchymal spaces in lungs from normal subjects and emphysematous patients.
Amer. J. Med. 32, 218 (1962)
3. BACHOFEN, H. u. M.SCHERRER:
Über die Messung des Bronchialwiderstands mit dem Körperplethysmographen.
Schweiz. Med. Wschr. 96, 112 (1966)
4. BACHOFEN, H.:
Die mechanischen Eigenschaften der Lunge.
Bern-Stuttgart: Huber 1969
5. BASS, E.:
Zur Methodik der Residualvolumenbestimmung.
Z. ges. exp. Med. 46, 46 (1925)
6. BEDELL, G.N., R.MARSHALL, A.B.DUBOIS, and J.J.HARRIS:
Measurement of the volume of gas in the gastro-intestinal tract. Values in normal subjects and ambulatory patients.
J. clin. Invest. 35, 336 (1956)
7. BIERMER, A.:
Handb. spez. Path. Ther., Bd.V; Erlangen: Enke 1854
8. BOUHUYS, A., R.JÖNSSON, S.LICHTENECKER, S.-E.LINDELL, C.LUNDGREN, G.LUNDIN, and T.R.RINGQUIST:
Effects of histamine on pulmonary ventilation in man.
Clin. Sci. 19, 79 (1960)
9. BOUHUYS, A., and B.JONSON:
Alveolar pressure, airflow rate, and lung inflation in man.
J. appl. Physiol. 22, 1086 (1967)
10. BRISCOE, W.A., and A.B.DuBOIS:
The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size.
J. clin. Invest. 37, 1279 (1958)
11. BRYANT, L.R., B.EISEMAN, and H.K.GAN:
The significance of tracheobronchialcollapse in obstructive emphysema.
Med. thorac. 22, 244 (1965)
12. BUYTENDIJK, H.J.:
Oesophagusdruk en longelasticeit.
Dissertation, Groningen 1949

13. BULLOWA, J.G.M., and C.GOTTLIEB:
Roentgen ray studies of bronchial function.
Med. Res. 97, 251 (1920)
14. CAMPBELL, A.H.:
Definition and causes of tracheobronchial collapse syndrome.
Brit. J. Dis. Chest 61, 1 (1967)
15. CAMPBELL, A.H., and L.W.FAULKS:
Bronchial pressure measurements in patients with tracheobronchial collapse.
Respiration 26, 63 (1969)
16. COMROE, J.H., R.E.FORSTER, A.B.DUBOIS, W.A.BRISCOE, and E.CARLSEN:
Die Lunge.
Stuttgart: Schattauer 1964
17. CONSTANTINE, H., L.DAUTREBANDE, N.KALTREIDER, F.W.LOVEJOY, P.MORROW, and P.PERKINS:
Influence of Carbachol and of fine dust aerosols upon the breathing mechanics and the lung volumes of normal subjects and of patients with chronic respiratory disease before and after administering sympathomimetic aerosols.
Arch. int. pharmacodyn. 123, 239 (1959)
18. DAYMAN, H.:
Mechanics of air flow in health and in emphysema.
J. clin. Invest. 30, 1175 (1951)
19. DAYMAN, H.:
The expiratory spiogram.
Amer. Rev. resp. Dis. 83, 842 (1961)
20. DEKKER, E., J.G.DEFARES, and H.HEEMSTRA:
Direct measurement of intrabronchial pressure. Its application to the location of the check-valve mechanism.
J. appl. Physiol. 13, 35 (1958)
21. DIRNAGL, K., G.FRUEHMANN u. S.VIERHUB:
Erfahrungen und Überlegungen zur körperplethysmographischen Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen.
Verh. Ges. Lungen- u. Atmungsforsch. 1, 276 (1967)
22. DUBOIS, A.B., S.Y.BOTELHO, G.N.BEDEL, R.MARSHALL, and J.H.COMROE:
A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: A comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects.
J. clin. Invest. 35, 322 (1956)
23. DUBOIS, A.B., S.Y.BOTELHO, and J.H.COMROE:
A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease.
J. clin. Invest. 35, 327 (1956)

24. DUBOIS, A.B., and K.P. van de WOESTIJNE (editors):
Body Plethysmography. In: Progr. respir. Res., vol. IV.
Basel-NewYork: Karger 1969
25. EBERT, R.V., and J.A. PIERCE:
Pathogenesis of pulmonary emphysema.
Arch. int. Med. 111, 34 (1963)
26. EINTHOVEN, W.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 51, 367 (1892);
zit. nach DEKKER et al. (20)
27. EMMANUEL, G., W.A. BRISCOE, and A. Cournand:
Method for the determination of the volume of air in the
lungs: measurements in chronic pulmonary emphysema.
J. clin. Invest. 40, 329 (1961)
28. FLEISCH, A.:
Pneumotachography (Recording of rate of respiratory flow).
In: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Hsg.:
ABDERHALDEN), Bd. V; Wien 1932
29. FRASER, R.G.:
Measurements of the calibre of human bronchi in three
phases of respiration by cinebronchography.
J. Canad. Ass. Radiol. 12, 102 (1961)
30. FRY, D.L., R.V. EBERT, W.W. STEAD, and G.C. BROWN:
The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects
and in patients with emphysema.
Amer. J. Med. 16, 80 (1954)
31. FRY, D.L.:
Theoretical considerations of the bronchial pressure-
flow-volume relationships with particular reference to the
maximum expiratory flow volume curve.
Phys. Med. Biol. 2, 174 (1958)
32. FRY, D.L., and R.E. HYATT:
Pulmonary mechanics.
Amer. J. Med. 29, 672 (1960)
33. GAD, J.:
Über Größe und Bedeutung des Residuallufttraums.
Tagbl. d. 54. Vers. Dtsch. Naturf. u. Ärzte in Salzburg
1881, 117
34. GARY, K., CH. FESSLER u. W.T. ULMER:
Intrapleurale Druckschwankungen bei der Messung des
1-Sekundenwertes und bei körperlicher Arbeit.
Beitr. Klin. Tuberk. 134, 295 (1967)
35. GAYRARD, P., M. LALLEMAND, et J. CHARPIN:
Dynamique bronchique normale et dans les syndromes
obstructif.
Rev. Tuberc. (PARIS) 29, 741 (1965)
36. GREENING, R.R., and J.P. ATKINS:
Radiologic and bronchoscopic observations on diffuse
narrowing of the lumen of the tracheobronchial tree.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 62, 828 (1953)

37. HARTUNG, W.:
Morphologische und histomechanische Analyse der Ventilationsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Lungenemphysems.
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 15, 273 (1960)
38. HARTUNG, W. u. A. DÜWELING:
Histomechanische Messungen an menschlichen Leichen tracheen.
Med. thorac. 21, 257 (1964)
39. HARTUNG, W.:
Pathologisch-anatomische Grundlagen der Lungenmechanik.
Verh. Ges. Lungen- u. Atmungsfs. 1, 163 (1967)
40. v. HAYEK, H.:
Die menschliche Lunge.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953
41. HEINBECKER, P.:
A method for the demonstration of calibre changes in the bronchi in normal respiration.
J. clin. Invest. 4, 459 (1927)
42. HERZOG, H.:
Erschlaffung und expiratorische Invagination des membranösen Teils der intrathorakalen Lufttröhre und der Hauptbronchien als Ursache der asphyktischen Anfälle beim Asthma bronchiale und bei der chronischen asthmoiden Bronchitis des Lungenemphysems.
Schweiz. med. Wschr. 84, 217 (1954)
43. HERZOG, H.:
Expiratorische Stenose der Trachea und der großen Bronchien durch die erschlaffte Pars membranacea. Operative Korrektur durch Spanplastik.
Thoraxchir. 5, 281 (1958)
44. HERZOG, H., R. KELLER, W. MAURER, H. R. BAUMANN, and A. NADJAFI:
Distribution of bronchial resistance in obstructive pulmonary disease and in dogs with artificially induced tracheal collapse.
Respiration 25, 361 (1968)
45. HERZOG, H., R. FRIDRICH, H. R. BAUMANN, and E. ENDREI:
The use of pulmonary radioisotope scanning and bronchospirometry to assess disturbances in ventilation and perfusion.
Respiration 26 Suppl., 204 (1969)
46. HUIZINGA, E.:
Über die Physiologie des Bronchiallumens.
Arch. ges. Physiol. 238, 767 (1937)
47. HYATT, R. E., D. P. SCHILDER, and D. L. FRY:
Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation.
J. appl. Physiol. 13, 331 (1958)
48. HYATT, E. R., and R. E. FLATH:
Relationship of air flow to pressure during maximal respiratory effort in man.
J. appl. Physiol. 21, 477 (1966)

49. INGRIM, R.H., and D.P.SCHILDER:
Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow,
and volume relationship.
J. appl. Physiol. 21, 1821 (1966)
50. JAEGER, M.J.:
Die Entstehung von Schleifen im Druck-Fluss-Diagramm der
Atemwege.
Klin. Wschr. 46, 1156 (1968)
51. KELLER, R. u. H.HERZOG:
Erweiterte Funktionsdiagnostik obstruktiver Erkrankungen
der Atemwege mit der Ganzkörperplethysmographie.
Beitr. Klin. Tuberk. 139, 100 (1969)
52. KIENER, V.M., H.KOBLET u. F.WYSS:
Zur Pathologie des stenosierenden Bronchialkollaps mit
Lungenemphysem.
Schweiz. med. Wschr. 87, 660 (1957)
53. KOBLET, H. u. F.WYSS:
Das klinische und funktionelle Bild des genuinen Bron-
chialkollapses mit Lungenemphysem.
Helv. med. acta (Basel) 32, 553 (1956)
54. LAENNEC, R.T.H.:
A treatise on the diseases of the chest and on mediate
auscultation.
New York: S.and W.Wood 1838
55. LEMOINE, J.M., et J.P.GARAIX:
Les dyskinésies tracheobronchiques a forme hypotonique.
Sem. hôp. Paris 29, 933 (1953)
56. LEOPOLD, J.G., and J.GOUGH:
The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its
relationship to chronic bronchitis.
Thorax 12, 219 (1958)
57. MACKLEM, P.T., R.G.FRASER, and W.G.BROWN:
The detection of the flow-limiting bronchi in bronchitis
and emphysema by airway pressure measurements.
Med. thorac. 22, 220 (1965)
58. MACKLEM, P.T., and N.J.WILSON:
Measurement of intrabronchial pressure in man.
J. appl. Physiol. 20, 653 (1965)
59. MACKLEM, P.T., and J.MEAD:
Resistance of central and peripheral airways measured by
a retrograde catheter.
J. appl. Physiol. 22, 395 (1967)
60. MACKLIN, C.C.:
Functional aspects of bronchial muscle and elastic tissue.
Arch. Surg. (Chicago) 19, 1212 (1929)
61. MATTHES, K. u. W.T.ULMER:
Untersuchungen über die pathophysiologische Bedeutung des
Emphysems. I. Verschiedene Emphysemformen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 275 (1957)

62. McILROY, M.B., D.F. TIERNEY, and J.A. NADEL:
A new method for measurement of compliance and resistance of lung and thorax.
J. appl. Physiol. 18, 424 (1963)
63. MEAD, J., and J.L. WHITTENBERGER:
Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration.
J. appl. Physiol. 5, 779 (1953)
64. MEAD, J., I. LINDGREN, and E.A. GAENSLER:
The mechanical properties of the lungs in emphysema.
J. clin. Invest. 34, 1005 (1955)
65. MEAD, J.:
Volume displacement body plethysmograph for respiratory measurements in human subjects.
J. appl. Physiol. 15, 736 (1960)
66. MEAD, J., and J. MILIC-EMILI:
Theory and methodology in respiratory mechanics with glossary of symbols.
In: Handb. Physiol., section 3 (Respiration), vol. I, p. 363; Amer. Physiolog. Soc.: Washington 1964
67. MEAD, J., J.M. TURNER, P.T. MACKLEM, and J.B. LITTLE:
Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow.
J. appl. Physiol. 22, 95 (1967)
68. MEIER-SYDOW, J.:
Die expiratorische Atemgeschwindigkeit bei Bronchial-obstruktion. Untersuchungen bei Gesunden und Lungenkranken. Habil.-Schrift, Frankfurt/Main 1967
69. MELLINS, R.B., G.P. LORD, and A.P. FISHMAN:
Dynamic behavior of the lung in acute asthma.
Med. thorac. 24, 81 (1967)
70. MENEELY, G.R., and N.L. KALTREIDER:
Volume of the lung determined by helium dilution.
J. clin. Invest. 28, 129 (1949)
71. MILLER, W.:
The lung.- Springfield/Ill. 1937.
Zit. nach v. HAYEK (40)
72. NEERGAARD, K. van, u. K. WIRZ:
Über eine Methode zur Messung der Lungenelastizität am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem.
Z. klin. Med. 105, 35 (1927)
73. NOELPP, B. u. I. NOELPP-ESCHENHAGEN:
Asthma bronchiale. In: Handb. inn. Med. IV/2, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956
74. NOLTE, D.:
Zur Auswertung ganzkörperplethysmographischer Meßergebnisse.
Med. thorac. 24, 371 (1967)

75. NOLTE, D., E. REIF u. W. T. ULMER:
Die Ganzkörperplethysmographie. Methodische Probleme und Praxis der Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und der Resistance-Messung bei Spontanatmung.
Respiration 25, 14 (1968)
76. OLAFSSON, S., and R. E. HYATT:
Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects.
J. clin. Invest. 48, 564 (1969)
77. OTIS, A. B., C. B. MCKERROW, R. A. BARTLETT, J. MEAD, M. B. McILROY, N. J. SELVERSTONE, and E. P. RADFORD:
Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation.
J. appl. Physiol. 8, 427 (1955/56)
78. PARK, S. S., O. H. YOO, M. JANIS, and M. H. WILLIAMS:
Postmortem evaluation of airflow limitation in obstructive lung disease.
J. appl. Physiol. 27, 308 (1969)
79. PELZER, A. u. L. THOMSEN:
Effect of age, sex, stature and smoking habits on human airway conductance.
J. appl. Physiol. 21, 469 (1966)
80. PETIT, J. M.:
Physiopathologie de la dyspnée chez l'asthmatique.
Paris: Librairie Maloine 1966
81. PFLÜGER, E.:
Das Pneumometer.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 29, 244 (1882)
82. PRATT, P. C., A. HAQUE, and G. A. KLUGH:
Correlation of postmortem function and structure in normal and emphysematous lungs.
Amer. Rev. resp. Dis. 83, 856 (1961)
83. PRIDE, N. B., S. PERMUTT, R. L. RILEY, and B. BROMBERGER-BARNEA:
Determinants of maximal expiratory flow from the lungs.
J. appl. Physiol. 23, 646 (1967)
84. REICHEL, G., G. DANNENBERG u. R. REDECKER:
Bestimmung der funktionellen Residualluftkapazität mit dem Ganzkörperplethysmographen und der Fremdgasmethode. Ein methodischer Vergleich.
Arch. klin. Med. 215, 28 (1968)
85. RIBBERT, H.:
Zur Genese des Lungenemphysems.
Virch. Arch. path. Anat. 221, 85 (1916)
86. RIENZO, di S.:
Bronchial dynamism.
Radiology 53, 168 (1949)
87. ROHRER, F.:
Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 162, 225 (1915)

88. SCHERRER, M.:
Die Lungenfunktionsstörung beim akuten Anfall von Asthma bronchiale.
Schweiz. Med. Wschr. 96, 935 (1966)
89. SMIDT, U. u. K. MUYSERS:
Kritische Betrachtungen zu den methodischen Grundlagen der Ganzkörperplethysmographie.
Respiration 25, 116 (1968)
90. STEINMANN, E. P.:
Die Patho-Physiologie des Bronchialbaumes. In: Fortschr. Hals-Nasen-Ohrenheilk. III (Hrsg. L. RÜEDI).
Basel-New York: Karger 1956
91. STUTZ, E.:
Beitrag zur pathologischen Physiologie des Asthma bronchiale.
Z. klin. Med. 149, 405 (1952)
92. TAMMELING, G. J., W. C. BERG, and H. J. SLUITER:
Estimation of the expiratory collapse of the intrathoracic airways.
Amer. Rev. resp. Dis. 93, 238 (1966)
93. TAPLIN, G. V., and N. D. POE:
A dual lung-scanning technic for evaluation of pulmonary function.
Radiology 85, 365 (1965)
94. TIERNEY, D. F., and J. A. NADEL:
Concurrent measurements of functional residual capacity by three methods.
J. appl. Physiol. 17, 871 (1962)
95. ULMER, W. T. u. X. A. MALIKIOSIS:
Zur Pathophysiologie des Lungenemphysems.
Thoraxchirurgie 9, 127 (1961)
96. ULMER, W. T.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pathogenese verschiedener Formen des Lungenemphysems.
Allergie u. Asthma 10, 133 (1964)
97. ULMER, W. T. u. E. REIF:
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege. Klinische Bedeutung und objektiver Nachweis mit der Ganzkörperplethysmographie.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1803 (1965)
98. ULMER, W. T., E. REIF u. W. WELLER:
Die obstruktiven Atemwegserkrankungen. Pathophysiologie des Kreislaufs, der Ventilation und des Gasaustausches.
Stuttgart: Thieme 1966
99. ULMER, W. T., I. PODLESCH, R. SELL u. M. S. ISLAM:
Untersuchungen zur Pathogenese des obstruktiven Lungenemphysems (Abhängigkeit des intrathorakalen Gasvolumens vom Ausmaß der Atemwegsobstruktion).
Respiration 25, 485 (1968)

100. ULMER, W.T., G. REICHEL u. D. NOLTE:
Die Lungenfunktion.
Stuttgart: Thieme 1970
101. WEIBEL, E.R.:
Morphometry of the human lung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963
102. WELLER, W. u. E. REIF:
Methode zur Messung absoluter Intrapleuraldrucke mit dem
Ösophaguskatheter.
Med. thorac. 22, 574 (1965)
103. WRIGHT, R.R.:
Bronchial atrophy and collapse in chronic obstructive
pulmonary emphysema.
Amer. J. Path. 37, 63 (1960)
104. WYSS, F. u. F. SCHMID:
Beruht die bronchialasthmatische Dyspnoe auf einer Bron-
chialstenose?
Schweiz. med. Wschr. 82, 916 (1951)
105. WYSS, F.:
Asthma bronchiale.
Stuttgart: Thieme 1955
106. ZEILHOFER, R., E. RUPPRECHT u. K. PETERMANN:
Lungenwiderstände, Dyspnoe und ventilatorische Funktion
bei obstruktiver Ventilationsstörung.
Z. klin. Med. 157, 77, 102 (1962)

Diese Untersuchungen konnten nur mit Hilfe sehr teurer Meßinstrumente durchgeführt werden, deren Anschaffung und Einrichtung Herr Prof. Dr. H. G. L A S C H ermöglicht hat. Dafür und für die Gelegenheit, an seiner Klinik in völliger Freiheit den eigenen wissenschaftlichen Interessen nachgehen zu können, möchte ich ihm herzlich danken.

Er hat mir eine spezielle Ausbildung bei Herrn Prof. Dr. W. T. U L M E R (Bochum) vermittelt, ohne dessen Anregungen diese Arbeit wahrscheinlich nicht begonnen worden wäre. Die experimentellen Untersuchungen zu den Abschnitten III/2b+c; 3a,b+c; 5b sind in seinem Institut für Lungenfunktionsforschung durchgeführt worden. Ihm und seinem Mitarbeiter Herrn Prof. Dr. G. R E I C H E L gilt mein besonderer Dank für eine nunmehr 5-jährige Zusammenarbeit.

Darüberhinaus bedanke ich mich bei allen Kollegen, Doktoranden, Studenten, Büroangestellten, Laboranten und Pflegern, die sich bereitwillig als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben.

Schließlich wäre auch ohne das Verständnis der Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Gießen und der klinischen Abteilung des Silikoseforschungsinstituts Bochum diese Arbeit nicht möglich gewesen.

